

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**



**МАТЕРІАЛИ
95 – ї
підсумкової наукової конференції
професорсько-викладацького персоналу
БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
(присвячена 70-річчю БДМУ)**

17, 19, 24 лютого 2014 року

Чернівці – 2014

УДК 001:378.12(477.85)
ББК 72:74.58
М 34

Матеріали 95 – її підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету – присвяченої 70-річчю БДМУ (Чернівці, 17, 19, 24 лютого 2014 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2014. – 328 с. іл.

ББК 72:74.58

У збірнику представлені матеріали 95 – її підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету – присвяченої 70-річчю БДМУ (Чернівці, 17, 19, 24 лютого 2014 р.) із стилістикою та орфографією у авторській редакції. Публікації присвячені актуальним проблемам фундаментальної, теоретичної та клінічної медицини.

Загальна редакція – професор, д.мед.н. Бойчук Т.М., професор, д.мед.н. Івашук О.І., доцент, к.мед.н. Безрук В.В.

Наукові рецензенти:

доктор медичних наук, професор Андрієць О.А.
доктор медичних наук, професор Давиденко І.С.
доктор медичних наук, професор Дейнека С.Є.
доктор медичних наук, професор Денисенко О.І.
доктор медичних наук, професор Заморський І.І.
доктор медичних наук, професор Колоскова О.К.
доктор медичних наук, професор Коновчук В.М.
чл.-кор. АПН України, доктор медичних наук, професор Пішак В.П.
доктор медичних наук, професор Польовий В.П.
доктор медичних наук, професор Слободян О.М.
доктор медичних наук, професор Ташук В.К.
доктор медичних наук, професор Ткачук С.С.
доктор медичних наук, професор Тодоріко Л.Д.
доктор медичних наук, професор Шаплавський М.В.

ISBN 978-966-697-533-4

© Буковинський державний медичний
університет, 2014



Паламар А.О., Черноус В.О., Яремій І.М.**
ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ НОВИХ [5-(3-ОКСО-1-ПРОПЕНІЛ)-1H-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ] ТІОЦТОВИХ КИСЛОТ

Кафедра фармації
*Кафедра медичної та фармацевтичної хімії**
*Кафедра біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії***
Буковинський державний медичний університет

Фармацевтичний ринок сучасних лікарських засобів активно поповнюється новими ліками, серед яких значна частина відноситься до похідних п'ятичленних азотовмісних гетероциклів. Зокрема, як ефективний антиоксидант використовується вітчизняний лікарський препарат – тіотриазолін, в структурі якого містяться фрагменти триазолу та тіогліколевої кислоти.

Аналіз літературних джерел засвідчує наявність в ряду 5-арилімідазолін-2-онів сполук із значним антиоксидантним потенціалом. Таким чином, функціоналізовані похідні імідазолу, що містять залишок тіогліколевої кислоти та проп-2-ен-1-ону є перспективними об'єктами для пошуку серед них нових типів сполук з антиоксидантною дією.

Конденсацією доступних [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот з арилметилкетонами в киплячому етанолі в присутності 20% розчину натрію гідроксиду отримано ряд сполук. Синтезовані сполуки – кристалічні речовини, світло-жовтого кольору, з високими температурами плавлення, розчинні у розчинах лугів та органічних розчинниках. Їх склад і структура підтверджені елементним аналізом та результатами вимірювань ІЧ-, ЯМР¹H- та хроматомас-спектрів.

Антиоксидантну активність синтезованих сполук вивчали *in vitro* за величиною інгібування швидкості аскорбат-залежного пероксидного окислення ендогенних ліпідів печінки шурів. Величину інгібування аскорбат-індукованого ВРОЛ розраховували у відсотках, приймаючи за 100% концентрацію малонового альдегіду в контрольних пробах, що склала 104,84 мкмоль/г тканини.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням параметричного t-критерію достовірності Стьюдента. Величину інгібування аскорбат-індукованого ВРОЛ розраховували у відсотках, приймаючи за 100% концентрацію МА в контрольних пробах, що склала 104,84 мкмоль/г тканини. Діапазон концентрацій синтезованих речовин обрано в межах концентрацій досліджених для їх структурного аналога - тіотриазоліну (Т), (виробник корпорація «Артеріум», Україна, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл), антиоксидантна дія якого доведена.

Результати досліджень показали, що найбільшу активність виявили сполуки {[5-[3-(4-хлорофеніл)-3-оксо-1-пропеніл]-1-феніл-1H-імідазол-4-іл]тіо}оцтова кислота – 83,80% у концентрації 10⁻¹ моль/л, {[5-[3-(4-метоксифеніл)-3-оксо-1-пропеніл]-1-(4-фторофеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіо}оцтова кислота і {[5-[3-(4-фторофеніл)-3-оксо-1-пропеніл]-1-(4-метилфеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіо}оцтова кислота – 82,33% у концентрації 10⁻² моль/л.

Таким чином, розроблено новий метод синтезу [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіооцтових кислот та встановлено, що серед синтезованих сполук є речовини, які володіють вираженою антиоксидантною дією.

Пасевич С. П.

ЗМІНИ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ШУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ В ДИНАМІЦІ ЇЇ РОЗВИТКУ

Кафедра фармакології
Буковинський державний медичний університет

Наслідки впливу гіпоксії двоякі і протилежно направлені: гіпоксія викликає патологічні зміни на тканинному, клітинному та молекулярному рівнях, а розлади метаболізму спостерігаються не лише при її безпосередньому впливі, але й у віддаленому постгіпоксичному періоді, відіграючи велику роль у патогенезі багатьох захворювань (Araijo A. P., Arrais-Silva W. W., Giorgio S., 2012; Chan C. K., Vanhoutte P. M., 2013). При цьому, нирки – орган з інтенсивним рівнем окиснювального метаболізму, що і визначає їх підвищену чутливість до змін кисневого постачання (Chiang C.-K., Tanaka T., Nangaku M., 2012), відіграють істотну роль у розвитку компенсаторних реакцій при гіпоксіях. З огляду на це, доцільність дослідження функціонального стану нирок шурів за умов хронічної гіпоксії не викликає сумніву.

Мета дослідження – вивчити вплив хронічної гіпобаричної гіпоксії в динаміці її розвитку на екскреторну функцію нирок шурів.

Досліди проводились на білих лабораторних безпорідних щурах-самцях репродуктивного віку середньою масою 120-180 г, які утримувались на стандартному збалансованому харчовому раціоні з вільним доступом до води. Тварин поділяли на 2 групи (n=7): першу групу склали інтактні тварини, другій групі моделювали хронічну гіпобаричну гіпоксію в модифікованій протоочній барокамері шляхом імітації підйому шурів на висоту 4000 м над рівнем моря зі швидкістю підйому – 24 км/год. На цій висоті тварин утримували впродовж 2-х год щоденно 4 тижні.

Тварин забивали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Функціональний стан нирок вивчали за умов водного навантаження шляхом визначення діяльності судинно-клубочкового апарату,



проксимального та дистального канальцевих відділів нефрона. Екскреторну функцію нирок оцінювали за величинами абсолютного та відносного діурезу, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), концентрації креатиніну в плазмі крові та сечі, відносної реабсорбції води, вмісту білка в сечі та його екскреції.

Дослідженням екскреторної функції нирок встановлено, що в піддослідних тварин на першому тижні впливу хронічної гіпоксії діурез достовірно зменшувався порівняно з контролем (в 1,26 раза). На другому тижні експерименту спостерігалася тенденція до його зниження, проте достовірних значень вона не набула, на відміну від третього тижня впливу хронічної гіпоксії, де показник діурезу істотно зменшився, відповідно, в 1,27 рази. При цьому найбільш істотне зменшення величини діурезу спостерігалася на четвертому тижні впливу гіпоксії (в 1,6 рази порівняно з контролем). Такі суттєві зміни видільної функції нирок на четвертому тижні експерименту свідчили про можливий пошкоджуючий вплив хронічної гіпоксії як на нирковий фільтр, так і на канальцевий апарат нирок.

ШКФ на першому та другому тижнях впливу гіпоксії дещо зменшилася, проте ця тенденція не була достовірною. На третьому тижні експериментального дослідження цей показник знизився в 1,3 рази та залишався достовірно низьким на четвертому тижні впливу гіпоксії (в 1,9 рази), що, на нашу думку, вказувало на виснаження, починаючи з третього тижня експерименту, функціонального резерву нирок.

Концентрація білка в сечі за умов впливу хронічної гіпоксії чітко зростала порівняно з контролем та інтенсивно наростала із подовженням дії експерименту: вже на першому тижні дослідження – в 6,5 рази, на другому та третьому тижнях – у 7 і 12,5 рази, а на четвертому тижні впливу гіпоксії концентрація білка в сечі залишалася максимально високою (в 10,5 рази більше контролю), що вказувало на поєднання пошкодження клубочкового фільтра і порушення проксимальної реабсорбції. Останнє зумовлено, ймовірно, високою чутливістю проксимального канальця до впливу різноманітних пошкоджувальних чинників.

Поряд з вираженою протеїнурією, концентрація креатиніну в сечі теж поступово наростала із подовженням дії гіпоксії: на першому тижні експерименту – в 1,16 рази, на другому тижні – в 1,3 рази, а на третьому тижні впливу гіпоксії в 1,48 рази та залишалася достовірно високою на четвертому тижні (в 1,28 рази більше контролю). Це налаштовувало на думку про те, що збільшення концентрації креатиніну у сечі в даному випадку пов'язане із високим вмістом його у крові.

Концентрація креатиніну в плазмі крові достовірно зростала, починаючи з другого тижня впливу гіпоксії (в 1,2 рази), причому вже на третьому та четвертому тижнях експерименту зростання креатиніну плазми крові набуло максимальних значень (в 1,5 та 1,46 рази відповідно більше контролю). Тобто, ретенційна азотемія, яка найбільш виражена на третьому та четвертому тижнях впливу гіпоксії, відповідає інтенсивності зниження ШКФ та саме цим обумовлена. Концентраційний індекс ендогенного креатиніну та показник екскреції креатиніну достовірного зменшення набули лише на четвертому тижні дослідження (в 1,1 рази та 1,3 рази), що також було характерним для інтенсивності канальцевого транспорту води, де достовірні зміни в бік зменшення спостерігалися на четвертому тижні.

Варто зазначити, що екскреція білка з сечею інтенсивно наростала з подовженням впливу гіпоксії: на першому тижні експерименту – в 5,6 рази, на другому тижні – в 6,9 рази, на третьому тижні впливу гіпоксії – в 10,6 рази та на четвертому – в 6,9 рази. При цьому, також відмічалася поступове зростання екскреції білка, стандартизованої за об'ємом клубочкової фільтрації, із подовженням впливу хронічної гіпоксії.

Таким чином, у результаті проведених експериментальних досліджень виявлено значні порушення екскреторної функції нирок шурів за умов впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії, в основі яких лежить зменшення ШКФ (відповідно діурезу), виражена протеїнурія та ретенційна азотемія, що максимально проявляється на четвертому тижні експерименту.

Сахацька І.М.

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ПІВОНІЇ ЛІКАРСЬКОЇ СОРТИ «ALBA PLENA» ТА «ROSEA PLENA»

Кафедра фармації
Буковинський державний медичний університет

Лікарські препарати рослинного походження складають значну частину сучасного арсеналу фармакотерапевтичних засобів, їх популярність невпинно збільшується в усьому світі. На фармацевтичних ринках розвинутих країн питома вага лікарських препаратів рослинного походження складає 50% у Німеччині і Франції, до 25% – у США. Широко використовуються рослинні препарати і в Україні, але при цьому велику кількість фітозасобів імпортують з інших країн, а українська промисловість з їх виготовлення знаходиться на стадії розвитку. Зростання виробництва і споживання рослинних лікарських засобів обумовлені їх високою ефективністю, меншою кількістю побічних ефектів, більш м'якою терапевтичною дією та економічною доступністю для населення.

Пошук рослин з достатньою сировинною базою, які можуть доповнити номенклатуру офіційних видів, раціональне та комплексне використання сировини, а також створення на їх основі нових вітчизняних лікарських засобів є одним з основних завдань сучасної фармації. До таких рослин належить півонія лікарська (*Paeonia officinalis*), кореневища з коренями якої застосовують в народній медицині як седативний засіб. Тому на фармацевтичному ринку України немає препаратів на основі



півонії лікарської, проте є настойка півонії незвичайної, яку застосовують як заспокійливий засіб при неврастенії з явищами підвищеної збудливості, безсонні та вегето-судинних порушеннях різного походження. На сьогодні, вирощують багато сортів півонії лікарської. Тому, доцільним є вивчення найбільш поширених в Україні сортів півонії та створення на її основі нових фітозасобів.

Метою роботи було визначення основних технологічних параметрів кореневищ з коренями півонії лікарської сортів «Rosea plena» та «Alba plena». Дослідження проводили з використанням загальновідомих методик.

Об'ємну масу визначали як співвідношення маси неподрібненої сировини при певній вологості до її повного об'єму, який включає пори, тріщини і капіляри, заповнені повітрям. Насипну масу визначали як відношення маси подрібненої сировини при природній вологості до зайнятого сировиною повного об'єму, який включає пори частинок і порожнини між ними. Питому масу – як відношення маси абсолютно сухої подрібненої сировини до об'єму рослинної сировини.

Після визначення об'ємної, питомої та насипної маси розраховували пористість, порізність і вільний об'єм шару сировини. Пористість сировини характеризує величину порожнин всередині частинок сировини, її визначали як відношення різниці між питомою масою і об'ємною масою до питомої маси. Порізність шару характеризує величину порожнин між частинками рослинного матеріалу, визначали її як відношення різниці між об'ємною і насипною масами до об'ємної маси. Вільний об'єм шару характеризує відносний об'єм порожнин в одиниці шару сировини (порожнини всередині частинок і між ними), визначали його як відношення між питомою масою і насипною масою до питомої маси. Результати визначення технологічних параметрів кореневищ з коренями півонії лікарської сортів «Rosea plena» та «Alba plena» наведені в таблиці.

Таблиця

Технологічні параметри кореневищ з коренями півонії лікарської сортів «Rosea plena» та «Alba plena»

Параметри	Кореневища з коренями сорту «Rosea plena»	Кореневища з коренями сорту «Alba plena»
Об'ємна маса, г/см ³	0,68±0,03	0,72±0,03
Насипна маса, г/см ³	0,59±0,02	0,50±0,02
Питома маса, г/см ³	0,76±0,03	1,08±0,05
Пористість	0,11±0,01	0,33±0,02
Порізність	0,47±0,02	0,31±0,02
Вільний об'єм шару	0,22±0,01	0,54±0,03

Таким чином, отримані дані можуть бути використані при розробці нових фітозасобів з кореневищ з коренями півонії лікарської сортів «Rosea plena» та «Alba plena» і плануванні їх оптимального технологічного процесу виробництва.

Унгурян Т. М.

ФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ ТА МЕХАНІЗМ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ

Кафедра фармакології

Буковинський державний медичний університет

Вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) безперервно здійснюється в усіх тканинах організму. Фізіологічний рівень ПОЛ відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу, формуванні резистентності організму до інфекцій, забезпеченні регенерації тканин. Надлишкова інтенсифікація ПОЛ супроводжується вивільненням жирних кислот, збільшенням проникності мембран, їхнім набряком, руйнуванням мітохондрій та лізосом, загибеллю органел та клітин, потраплянням до внутрішніх середовищ організму високотоксичних продуктів клітинного метаболізму та ферментів лізосом. У нормі процес вільнорадикального ПОЛ підтримується на стабільному рівні завдяки функціонуванню антиоксидантної системи організму на субклітинному, тканинному, органному рівні і організму в цілому.

Основним антиоксидантом плазми крові людини є церулоплазмін, який функціонує в міжклітинному просторі і на поверхні клітинних мембран, разом з супероксиддисмутазою, каталазою та глутатіонпероксидазою, регулюючи вільнорадикальні процеси в організмі. Відомо, що церулоплазмін володіє як антиоксидантними, так і прооксидантними властивостями. З наявністю міді в складі його молекули пов'язана окислювальна активність цього білка. При виділенні атомів міді із молекули церулоплазміну втрачаються його оксидантні властивості і, навпаки включення міді призводить до відновлення оксидантних властивостей церулоплазміна (Куценко Л.А., 2011).

В модельних експериментах встановлено тонкий мембранний механізм дії церулоплазміну та відсутність негативного впливу на клітинну мембрану. Виявлено, що мембранопротекторні властивості церулоплазміну залежать не тільки від покращення під його впливом прооксидантно-антиоксидантного балансу в мембранах, але й, значною мірою, саме від прямої взаємодії з ліпідним матриксом біологічних мембран, а точніше з його ліпідною компонентою (Ляхов О.М., Гуніна Л.М., 2007).

У результаті експериментальних досліджень церулоплазміну, було встановлено унікальне поєднання його фізіологічних властивостей, а саме транспорт й утилізація міді, окислювання заліза,



стимуляція кровотворення, нейрогуморальна регуляція, здатність знешкоджувати вільні радикали, попереджуючи пошкодження мембран клітин, радіозахисна і антиоксидантна дія, також церулоплазмін покращує реологічні властивості крові, позитивно впливає на кисневий гомеостаз та імунний статус при різних патологіях. Останнім часом церулоплазмін розглядають як реактант гострої фази запалення і рекомендують використовувати як прогностичний показник при захворюваннях легень, нирок (Третьякевич З.М., Куценко Л.А., Король Л.В., 2011).

Таким чином, церулоплазмін, який володіє унікальним поєднанням фізіологічних властивостей, є перспективним для наукового пошуку і потребує подальшого поглибленого вивчення.

Філіпєць Н. Д.

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕНАЛЬНИХ ЕФЕКТІВ ФЛОКАЛІНУ ЗА УМОВ ЗНИЖЕНОЇ АКТИВНОСТІ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ

Кафедра фармакології

Буковинський державний медичний університет

Останнім часом у нефрології все більше уваги приділяється вивченню лікарських засобів з мембранопротекторною дією, як перспективних для лікування більшості видів нефропатій. До представників класу модуляторів іонних каналів клітин відноситься оригінальний фторвмісний похідний гуанідину активатор калієвих каналів (АКК) флокалін, який синтезовано у Інституті біоорганічної хімії НАН України. Політропність кардіопротекторних впливів, вазодилатуюча та спазмолітична активність дозволяють вважати флокалін засобом з потужним терапевтичним потенціалом і обґрунтовують доцільність вивчення очікуваних механізмів ренальної дії.

Мета дослідження - вивчення змін показників діяльності нирок після застосування за умов пригнічення еналаприлом активності ренін-ангіотензинової системи.

Дослідження проводили на нелінійних статевозрілих лабораторних білих щурах масою 0,15-0,16 кг. Активатор аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокалін (субстанція, 5 мг/кг, внутрішньошлунково) та інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту еналаприл ("Здоров'є", Харків, 1 мг/кг, внутрішньоочеревинно) вводили впродовж семи діб в об'ємі 5,0 мл/кг маси тіла. Функціональний стан нирок оцінювали за умов 5 % водного діурезу. Евтаназію дослідних тварин проводили під нембуталовим наркозом. У сечі та в плазмі крові визначали концентрацію іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії, креатинін у сечі визначали за методом Фоліна, у плазмі крові – за колориметричним методом, білок у сечі – сульфосаліциловим методом. Показники, які характеризують функціональний стан нирок, розраховували за загальновідомими формулами за допомогою комп'ютерної програми "Statgrafics".

Після уведення (сім днів) флокаліну (5 мг/кг) разом з еналаприлом (1 мг/кг) зменшується діурез, підвищується відносна канальцева реабсорбція води. Активуються фільтраційні процеси нирок, підвищується екскреція ендogenous креатиніну. Збільшується двогодинна протеїнурія за відсутності змін стандартизованого за швидкістю клубочкової фільтрації показника екскреції білка. Збільшення фільтраційного заряду іонів натрію, внаслідок підвищення швидкості клубочкової фільтрації та зниження дистальної натрієвої реабсорбції, призводять до підвищення концентрації іонів натрію в сечі та посилення натрійурезу під впливом поєднаного застосування досліджуваних сполук. Збереження вихідного рівня іонів калію в плазмі крові та відсутність достовірних змін калійурезу демонструє збереження калієвого балансу після багаторазового сумісного уведення флокаліну з еналаприлом.

Отримані експериментальні дані про зміни функціонального стану нирок після багаторазового уведення активатора К_{АТФ}-каналів флокаліну разом з ІАПФ еналаприлом є підґрунтям до подальшого дослідження їх сумісного впливу на нирки за умов експериментальної нефропатії для визначення нефропротекторних можливостей при їх комбінованому застосуванні.

Шлюсар О.І.

ХІМІКО-АНАЛІТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ РЕАКЦІЇ S-ОКИСНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДИПРАЗИНУ СОЛЯМИ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТНОЇ КИСЛОТИ

Кафедра фармації

Буковинський державний медичний університет

На прикладі прометазину гідрохлориду було розроблено методики та показана можливість здійснення кількісного визначення похідних фентіазину в субстанціях та лікарських препаратах, у вигляді наперед одержаних за допомогою КНSO₃ відповідних сульфоксидів, спектрофотометричним методом.

Кількісно визначено прометазину гідрохлорид в субстанції, у 2,5% розчині для ін'єкцій Піпільфен та сиропі Diphegan® 5 мг/5 мл спектрофотометричним методом за характерною смугою світлопоглинання відповідного сульфоксиду (при 337 нм, ε=5290). На рис. 1 наведені електронні спектри РМ та його продукту окиснення КНSO₃ при рН 5. Залежність оптичної густини розчинів РМО від концентрації в інтервалі від 7,78·10⁻⁵ до 1,169·10⁻⁴ моль/л описується рівнянням: A=5290·c (r=0,999) (рис. 2). Лінійний характер градуовальної залежності дає підставу для здійснення аналізу методом стандарту.