

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАРПОВА Ольга Вікторівна

УДК 612.81:615.099.08

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНОЇ ТА
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ МЕТАДОКСИНА ПРИ ЙОГО
ПРОФІЛАКТИЧНОМУ ВВЕДЕННІ**

14.03.05 – фармакологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Одеса – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Фізико-хімічному інституті ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук
БОРИСЮК Ірина Юрїївна,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, м. Одеса, завідувач кафедри
технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор
БЄЛЕНІЧЕВ Ігор Федорович,
Запорізький державний медичний університет
МОЗ України, м. Запоріжжя, завідувач кафедри
фармакології та медичної рецептури;

доктор медичних наук, професор,
ВОЛОЩУК Наталія Іванівна,
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця,
завідувач кафедри фармакології.

Захист відбудеться «20» листопада 2019 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 в Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «18» жовтня 2019 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01,

з.д.н.т. України, д. мед. н. , професор

В. В. Годован

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. За останніми даними, у всьому світі близько 1,4 % населення має психічні розлади, спричинені вживанням алкоголю [Ritchie H., Roser M., 2019]. В Україні поширеність даних розладів наближається до максимальних світових значень (5,0 %) та становить 4,7 %, що означає, що майже 1 з 20 українців має алкогольну залежність [Ritchie H., Roser M., 2019]. Серед численних вісцеральних уражень, які впливають на загальну тривалість життя при алкоголізмі, патології печінки відводиться провідне місце. За останніми оцінками, у країнах з високим рівнем доходу близько 60–80 % випадків смерті від хвороб печінки пов'язано з надмірним вживанням алкоголю [Hydes T. et al., 2019]. Поряд із алкогольною хворобою печінки до найбільш значущих її метаболічних уражень відносять неалкогольну жирову хворобу печінки, глобальна поширеність якої становить 20–46 % [Li Q. et al., 2018].

Існуючі на сьогодні методи фармакотерапії психічних розладів, спричинених вживанням алкоголю, своєю кінцевою метою мають модуляцію функціонування дофамін- та серотонінергічної систем [Копытов А. В., 2015]. Сучасні підходи до лікування хвороб печінки алкогольного та неалкогольного генезу спрямовані на усунення або послаблення провокуючих чинників, які призводять до розвитку метаболічних уражень печінки, та на проведення патогенетичної терапії шляхом застосування гепатопротекторів [Stoklosa T. M. et al., 2018; Пересада Е. И. и соавт., 2019]. Переважній більшості критеріїв «ідеального» нейро- і гепатопротектора відповідає метадоксин, який має унікальний спектр фармакологічної дії [Редькин Р. Г., Николенко Е. Я., 2015]. Дезінтоксикаційний, антистеатозний, антихолестатичний, протизапальний, анксиолітичний та інші ефекти метадоксину забезпечують широкі можливості його застосування у наркологічній та терапевтичній практиці, але роль метадоксину у профілактиці алкогольної інтоксикації та хвороб печінки на сьогодні вивчена мало. Отже, дослідження профілактичної дії метадоксину на тлі дії чинника гострої алкогольної інтоксикації, а також на тлі дії чинників алкогольного та неалкогольного ураження печінки на сьогодні є предметом наукового інтересу та стало підставою для проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Матеріали дисертації є фрагментом планової науково-дослідної роботи відділу фізико-хімічної фармакології Фізико-хімічного інституту (ФХІ) ім. О. В. Богатського НАН України на тему: «Молекулярні механізми дії та конструювання біологічно активних речовин (нейротропних, противірусних, антимікробних)» (№ держреєстрації 0102U001629). Дисертант є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Мета і завдання дослідження. *Мета роботи* – на підставі експериментальних досліджень обґрунтувати доцільність застосування метадоксину для попередження розвитку гострої алкогольної інтоксикації та уражень печінки алкогольної та неалкогольної етіології.

Відповідно до поставленої мети сформульовано такі *завдання* дослідження:

1. Визначити профілактичну дію метадоксину на динаміку поведінкових показників спонтанної рухової, орієнтовно-дослідницької активності та емоційного

реагування у щурів, на частоту розвитку міорелаксації та потягу до блювання у мишей, на фізичну та розумову працездатність у щурів за умов дії чинника гострої алкогольної інтоксикації.

2. Дослідити вплив метадоксину при його попередньому введенні на елімінацію етанолу та його метаболітів у щурів на тлі гострої алкогольної інтоксикації.

3. Оцінити профілактичну дію метадоксину на біохімічні показники цитолізу та холестазу, а також синтетичної функції печінки у сироватці крові щурів на тлі дії чинника алкогольного ураження печінки.

4. Дослідити вплив метадоксину при його профілактичному введенні на біохімічні показники цитолізу, холестазу та білковосинтетичної функції печінки у сироватці крові щурів за умов дії чинника токсичного ураження печінки неалкогольного генезу.

5. Визначити можливі іонізовані/неіонізовані форми компонентів метадоксину – пірролідон карбоксилату та піридоксину – у фізіологічному діапазоні рН.

6. Дослідити кінетику розчинення *in vitro* твердих дозованих пероральних лікарських форм метадоксину негайного вивільнення системної дії у розчинах із значеннями рН, які відповідають показникам рН в основних відділах шлунково-кишкового тракту.

Об'єкт дослідження – фармакологічне попередження розвитку гострої алкогольної інтоксикації та уражень печінки токсичними агентами на тлі дії чинників цих патологічних станів.

Предмет дослідження – профілактична дія метадоксину на тлі дії чинників розвитку гострої алкогольної інтоксикації, токсичного ураження печінки алкогольного та неалкогольного генезу.

Методи дослідження: патофізіологічні – моделювання гострої алкогольної інтоксикації, алкогольного ураження печінки та тетрахлорметанового ураження печінки; фармакологічні – дослідження показників поведінкових реакцій у тварин; біохімічні – оцінка показників цитолізу, холестазу та синтетичної функції печінки у сироватці крові тварин; фізико-хімічні – дослідження елімінації ^{14}C -етанолу та його метаболітів, а також оцінка можливих іонізованих/неіонізованих форм пірролідон карбоксилату та піридоксину (компонентів метадоксину) у фізіологічному діапазоні рН; біофармацевтичні – визначення кінетики розчинення *in vitro* твердих дозованих пероральних лікарських форм метадоксину; статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. У дослідженні вперше встановлено, що профілактичне введення метадоксину на тлі дії чинника гострої алкогольної інтоксикації зменшує вираженість токсичної дії етанолу на центральну нервову систему, забезпечуючи прискорення відновлення зниженої спонтанної рухової активності у щурів, знижуючи частоту розвитку етаноліндукованої міорелаксації та потягу до блювання у мишей в 5 разів та 3 рази відповідно та попереджуючи порушення формування умовних реакцій, що забезпечують процеси навчання у щурів.

Вперше показано, що профілактичне введення метадоксину за умов гострої алкогольної інтоксикації прискорює ренальне виведення із організму щурів

незміненого етанолу та його метаболітів та попереджує порушення метаболічного шляху утилізації ацетату.

Вперше виявлено, що при профілактичному введенні метадоксин попереджує або зменшує вираженість патологічних змін біохімічних показників цитолізу та холестази, а також синтетичної функції печінки у сироватці крові щурів на тлі дії чинника алкогольного ураження печінки та зменшує вираженість патологічних змін біохімічних маркерів цитолізу та холестази у сироватці крові щурів за умов дії чинника токсичного ураження печінки неалкогольної етіології.

Розроблено та обґрунтовано режим профілактичного введення твердих дозованих пероральних лікарських форм метадоксину негайного вивільнення системної дії шляхом оцінки можливих іонізованих/неіонізованих форм компонентів метадоксину (пірролідон карбоксилату та піридоксину) у фізіологічному діапазоні рН та визначення профілів розчинення *in vitro* таблеток метадоксину у розчинах із значеннями рН, які відповідають показникам рН в основних відділах шлунково-кишкового тракту, а саме встановлено, що доцільним є введення таблеток метадоксину за 30–60 хв до введення чинників гострої алкогольної інтоксикації та токсичних уражень печінки.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених експериментальних досліджень профілактичної дії метадоксину було включено до матеріалів реєстраційних досьє на генеричні препарати метадоксину «Алкодез[®] ІС» та «Ліверія ІС», таблетки по 0,5 г, виробництва ТДВ «ІНТЕРХІМ» (р/п №№ UA/12717/01/01, UA/13164/01/01), на підставі яких МОЗ України затверджено інструкції для медичного застосування відтворених лікарських засобів із розширеним (порівняно до оригінального лікарського засобу) переліком показань для медичного застосування.

Отримані результати впроваджено у наукову роботу відділу медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», науково-дослідного інституту медико-біологічних проблем ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та у навчальний процес кафедри органічних та фармацевтичних технологій Одеського національного політехнічного університету МОН України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею здобувача. Дисертантом разом з науковим керівником було окреслено об'єкт та предмет дослідження, визначено мету і завдання наукової роботи, розроблено загальні методики дослідження. Особисто здобувачем проведено патентно-інформаційний та літературний пошук, виконано експериментальні дослідження, проведено узагальнення, аналіз та систематизацію отриманих результатів, подано їх наукову інтерпретацію, сформульовано висновки роботи. Результати дослідження профілактичного впливу метадоксину на біохімічні показники сироватки крові у щурів на тлі дії чинника алкогольного ураження печінки отримано завдяки консультативній допомозі провідних наукових співробітників відділу загальної токсикології ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» д.б.н. Шаяхметової Г. М. та к.б.н. Вороніної А. К., за що автор висловлює їм подяку.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи оприлюднено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання біології, екології, медицини та фармакології» (Дніпропетровськ, 2013); науково-практичній конференції, присвяченій 110-річчю з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України «Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України» (Одеса, 2013); XVI конференції молодих вчених та студентів-хіміків південного регіону України з міжнародною участю, присвяченій 85-річчю з дня народження академіка АН УРСР О. В. Богатського (Одеса, 2014); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики» (Дніпропетровськ, 2014); міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні» (Дніпропетровськ, 2014); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства» (Одеса, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки» (Львів, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (Київ, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики» (Дніпропетровськ, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя» (Львів, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 1 оглядова, 1 у наукометричному журналі, 1 у наукометричному журналі бази Scopus), 1 наукова стаття в іншому виданні, 10 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 207 сторінках комп'ютерного тексту, складається з анотацій, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», чотирьох розділів результатів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів», висновків, списку використаних джерел, який містить 199 джерел (з них 103 українських та російськомовних, 96 іноземних) та додатків. Робота проілюстрована 25 таблицями, 14 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проведено з використанням метадоксину, порошок (субстанція), виробництва «Shandong Qidu Pharmaceutical Co., LTD», Китай.

Структурна формула молекули метадоксину (піридоксин–L–2–пірролідон–5–карбоксилат) наведена на рис. 1.

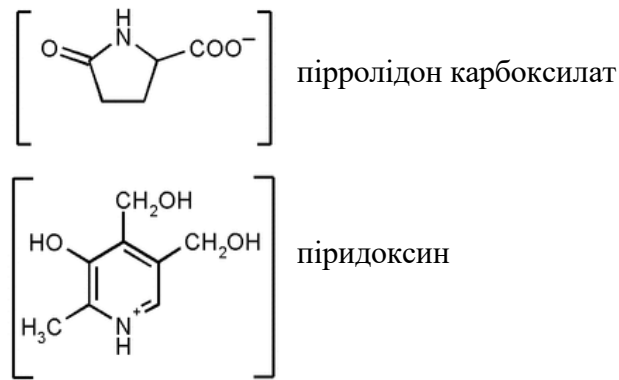


Рис. 1 Структурна формула метадоксину

Для оцінки кінетики розчинення *in vitro* твердих дозованих пероральних лікарських форм метадоксину негайного вивільнення системної дії використовували імпортозаміщуючий генеричний препарат «Алкодез[®] ІС», таблетки по 0,5 г, виробництва ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна (серії 0050710, 010111), та оригінальний препарат «Метадоксил», таблетки по 0,5 г, виробництва «Laboratori Baldacci SpA», Італія (серія 0407 SCAD).

Експериментальні дослідження проведено на 40 білих нелінійних самцях мишей масою 18–23 г та 153 самцях щурів лінії Вістар масою 200–240 г відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 18 березня 1986 р.). Дотримання етичних норм підтверджено комісією з біоетики ФХІ ім. О. В. Богатського НАН України (протокол № 1 від 17.01.2019 р.).

Для визначення профілактичної дії метадоксину на динаміку поведінкових реакцій у тварин відтворювали модель гострої алкогольної інтоксикації шляхом внутрішньошлункового (в/ш) ведення 40 %-ого водного розчину етанолу мишам дозою 1 г/кг (1/3 від LD₁₀₀) та щурам дозою 6 г/кг (1/2 від LD₁₀₀). Водний розчин метадоксину вводили тваринам дослідної групи внутрішньоочеревинно (в/о) дозою 200 мг/кг за 1 год до введення етанолу. Тваринам контрольної групи в/о вводили стерильну дистильовану воду із розрахунку 0,01 мл/г маси тіла тварини.

Для дослідження впливу метадоксину при його попередньому введенні на елімінацію етанолу та його метаболітів відтворювали модель гострої алкогольної інтоксикації шляхом ведення 40 %-ого водного розчину ¹⁴C-етанолу щурам дозою 3,5 г/кг, в/ш [Котогян А. М. и соавт., 1985]. Водний розчин метадоксину вводили дозою 200 мг/кг, в/о, за 30 хв до введення етанолу.

Для оцінки профілактичної дії метадоксину на біохімічні показники цитолізу, холестази та синтетичної функції печінки у сироватці крові щурів на тлі дії чинника алкогольного ураження печінки відтворювали модель «алкогольного гепатиту» шляхом повторного введення 40 %-ого водного розчину етанолу дозою 6 г/кг, в/ш, щурам протягом 7 днів [Стефанов О. В., 2001]. Водний розчин метадоксину вводили дозою 90 мг/кг, в/ш, за 30 хв до введення етанолу. Тваринам контрольної групи вводили в/ш дистильовану воду із розрахунку 0,01 мл/г маси тіла тварини.

Для дослідження впливу метадоксину при його профілактичному введенні на біохімічні показники цитолізу та холестазу, а також білковосинтетичної функції печінки у сироватці крові щурів на тлі дії чинника токсичного ураження печінки неалкогольного генезу відтворювали модель гострого токсичного ураження печінки шляхом повторного введення 50 %-ого олійного розчину тетрахлорметану дозою 0,4 мл/100 г підшкірно щурам протягом 4 днів [Новиков В. Е., Климкина Е. И., 2009]. Метадоксин вводили дозою 90 мг/кг, в/ш, за 30 хв до введення гепатотоксину. Тваринам контрольної групи вводили в/ш дистильовану воду із розрахунку 0,01 мл/г маси тіла тварини.

Метод «Відкрите поле» використовували для визначення спонтанної рухової активності, орієнтовно-дослідницької поведінки та емоційного реагування у щурів [Буреш Я. и соавт., 1991], метод «Натягнута проволочка» застосовували для оцінки частоти розвитку міорелаксації у мишей [Гацура В. В., 1974], «Ротор-тест» використовували для оцінки фізичної працездатності у щурів [Стефанов О.В., 2001], потяг тварин до блювання оцінювали у дослідах на мишах [Гацура В. В., 1974], за методом «Умовна реакція пасивного уникнення (УРПУ)» оцінювали розумову працездатність у щурів [Буреш Я. и соавт., 1991; Чекман И. С. и соавт., 2016].

Ферментативно-колориметричні методи застосовували для визначення активності аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрасферази (АлАТ), γ -глутамілтранспептідази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ) [Камышников В. С., 2009], каталази (КТ) [Королук М. А. и соавт., 1988], рівнів загального холестерину [Tietz N. W., 1995], тригліцеридів, сечовини [Burtis C. A., Ashwood E. R., 1994] та глюкози [Burtis C. A., Ashwood E. R., 1999]; прямими колориметричними методами визначали рівні загального білірубіну [Tokuda K., 1993], церулоплазміну [Burtis C. A., Ashwood E. R., 1994], загального білка, альбуміну та креатиніну [Камышников В. С., 2009].

Метод рідинної скінтиляційної спектрофотометрії [Fioriglio C. et al., 1980] використовували для дослідження впливу метадоксину при його попередньому введенні на елімінацію ^{14}C -етанолу та його метаболітів у щурів. Ефективність профілактичного впливу метадоксину оцінювали за показниками елімінації незмінного етанолу, ацетальдегіду та ацетату з сечею та калом.

Метод УФ-спектрофотометрії [Булатов М. И., Калинин И. П., 1986] використовували для визначення можливих іонізованих/неіонізованих форм компонентів метадоксину (пірролідон карбоксилату та піридоксину), які існують у фізіологічному діапазоні рН.

Дослідження кінетики розчинення *in vitro* твердих дозованих пероральних лікарських форм метадоксину негайного вивільнення системної дії проводили за методичними рекомендаціями Настанови «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» [МОЗ України, 2014].

Для обробки отриманих даних використовували методи описової статистики (для кількісних змінних – середнє арифметичне, стандартне відхилення; для категоріальних – частота). Для кількісних змінних перевіряли гіпотезу щодо нормальності розподілення значень досліджуваного показника у групах за допомогою критерію Шапіро – Уїлка. Порівняння груп за кількісними змінними здійснювали за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента, порівняння

за категоріальними змінними – за допомогою непараметричного U-критерію Манна – Уїтні [Герасимов А. Н., 2007]. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 6.0». Відмінності між групами визнавалися достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що у тварин контрольної патології через 24 год після введення етанолу значення досліджуваних показників спонтанної рухової активності «кількість пересічень секторів поля» та «кількість вертикальних стійок» є статистично вірогідно нижчими на 42 та 53 % відповідно порівняно до вихідних значень ($p < 0,05$), в той час як у тварин дослідної групи на тлі застосування метадоксину значення досліджуваних показників, які були статистично вірогідно нижчими за вихідні рівні через 1 год після введення етанолу, через 24 год сягають вихідних рівнів ($p < 0,05$) (рис. 2).

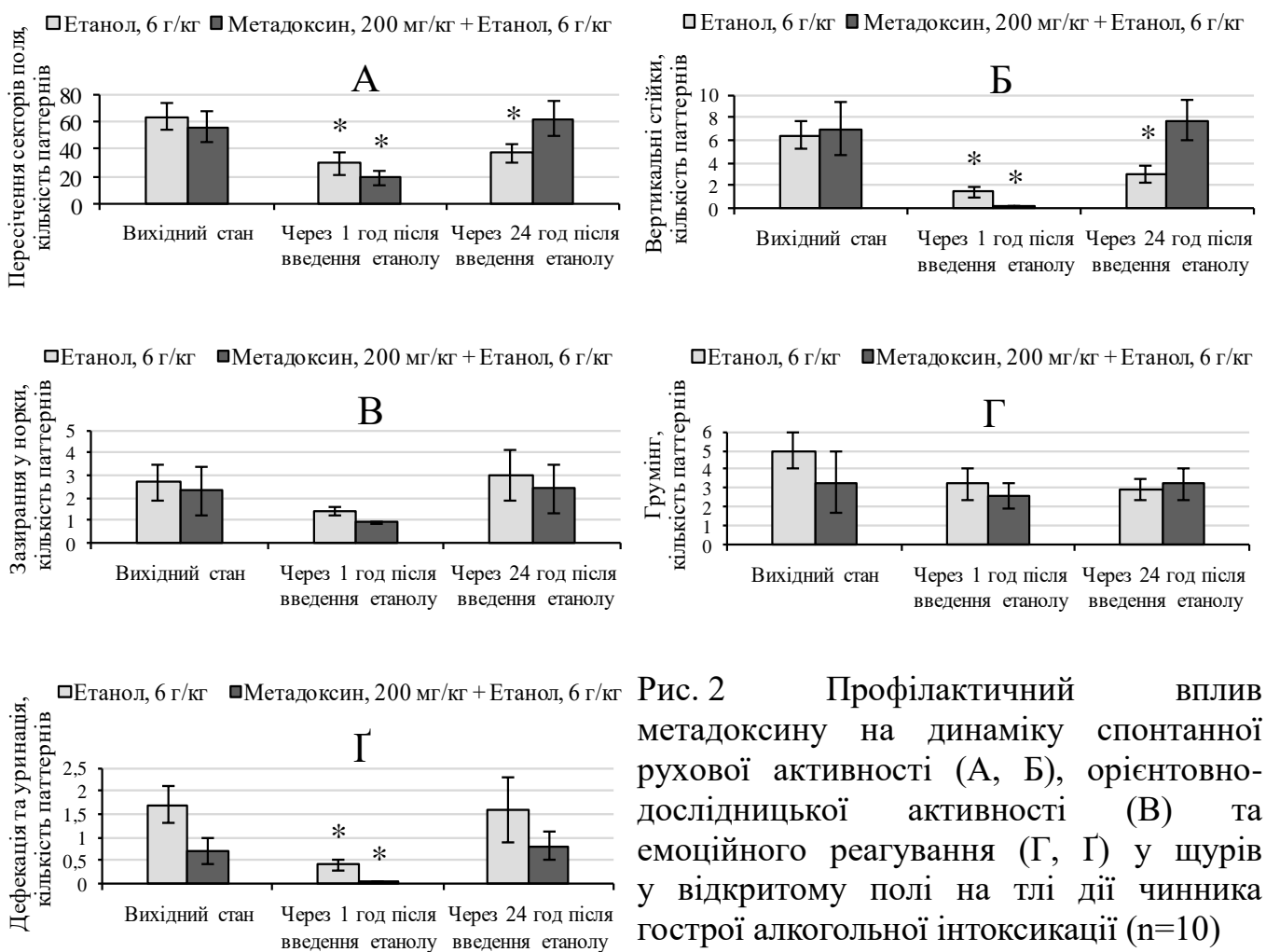


Рис. 2 Профілактичний вплив метадоксину на динаміку спонтанної рухової активності (А, Б), орієнтовно-дослідницької активності (В) та емоційного реагування (Г, Г) у щурів у відкритому полі на тлі дії чинника гострої алкогольної інтоксикації (n=10) * – $p < 0,05$ відносно вихідного стану; n – кількість тварин у кожній групі

Відновлення рухової активності щурів при попередньому введенні метадоксину на тлі дії чинника гострої алкогольної інтоксикації, ймовірно, забезпечується як прямою антиалкогольною, дезінтоксикаційною дією метадоксину [Pare X. et al., 1991; Calabrese V. et al., 1995], так і його нейромедіаторною активністю [Garau B. et al., 1992; Fornai F. et al., 1993].

Оцінити профілактичний вплив метадоксину на орієнтовно-дослідницьку активність та емоційне реагування тварин за показником «кількість актів грумінгу» виявилось неможливим через відсутність статистично вірогідного патологічного впливу етанолу на досліджувані поведінкові показники у відтвореній моделі гострої алкогольної інтоксикації (див. рис. 2). З огляду на дані літератури щодо здатності метадоксину нормалізувати психоемоційний фон тварин за рахунок катехолергічної активності, зокрема при середньому та тяжкому ступені тяжкості алкогольної інтоксикації [Garau V. et al., 1992; Fornai F. et al., 1993], відсутність позитивного впливу метадоксину на емоційну компоненту поведінки тварин «кількість актів дефекації та уринації» через 1 год після введення етанолу можна пояснити нечутливістю досліджуваного показника до дії метадоксину у відтворених умовах його профілактичного введення на тлі дії чинника гострої алкогольної інтоксикації.

Показано, що профілактичне введення метадоксину попереджує розвиток етаноліндукованої міорелаксації у мишей. Так, через 2 год після введення етанолу міорелаксацію реєстрували у 86 % тварин групи контрольної патології, відносна кількість тварин із наявністю зазначеного показника у дослідній групі була в 5 разів нижчою порівняно до групи контрольної патології та становила 17 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Профілактичний вплив метадоксину на частоту розвитку міорелаксації та потягу до блювання у мишей на тлі дії чинника гострої алкогольної інтоксикації

Профілактичний вплив метадоксину на частоту розвитку міорелаксації				
Умови досліджу	Час реєстрації (год)			
	1	2	3	4
Контроль	0/7 [♦]	0/7	0/7	0/7
Етанол, 1 г/кг	6/7*	6/7*	1/7	0/7
Метадоксин, 200 мг/кг + Етанол, 1 г/кг	2/6	1/6**	0/6	0/6
Профілактичний вплив метадоксину на частоту розвитку потягу до блювання				
Умови досліджу	Час реєстрації (хв)			
	90	110	120	180
Контроль	0/7 [♦]	0/7	0/7	0/7
Етанол, 1 г/кг	7/7*	3/7	2/7	0/7
Метадоксин, 200 мг/кг + Етанол, 1 г/кг	2/6**	1/6	1/6	0/6

Примітки:

- ♦ – у чисельнику – кількість тварин з наявністю досліджуваного показника, у знаменнику – загальна кількість тварин у групі;
- * – $p < 0,05$ відносно контролю;
- ** – $p < 0,05$ відносно контрольної патології (Етанол, 1 г/кг)

Введення метадоксину у профілактичному режимі зменшує потяг до блювання у мишей, а саме: через 90 хв після введення етанолу поїдання тирси протягом 60 с реєстрували у 100 % тварин групи контрольної патології, відносна кількість тварин із наявністю даного показника у групі тварин, яким попередньо вводили метадоксин, була нижчою в 3 рази порівняно до групи контрольної патології та становила 33 % ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Нейропротекторний ефект метадоксину щодо попередження розвитку етаноліндукованої міорелаксації та його протиблювотна дія, ймовірно, забезпечуються прямою антиалкогольною, дезінтоксикаційною та дофаміною активністю метадоксину [Antonelli T. et al., 1984; Beni M. et al., 1988; Pare X. et al., 1991; Garau B. et al., 1992; Fornai F. et al., 1993; Calabrese V. et al., 1995].

Встановлено, що профілактичне введення щурам метадоксину не попереджує етаноліндуковане зниження фізичної працездатності у тварин. З огляду на протективну дію метадоксину при його попередньому введенні щодо етаноліндукованого зниження спонтанної рухової активності (див. рис. 2), розвитку етаноліндукованої міорелаксації та потягу до блювання (див. табл. 1), а також з урахуванням даних літератури щодо нейромедіаторного профілю дії метадоксину [Garau B. et al., 1992; Fornai F. et al., 1993], отримані результати можна пояснити нечутливістю досліджуваного показника до ефектів метадоксину у відтворених умовах його профілактичного введення на тлі дії чинника гострої алкогольної інтоксикації.

Показано, що введення щурам метадоксину у профілактичному режимі попереджує негативну дію етанолу на здатність до навчання тварин. Встановлено, що тривалість латентного періоду після формування УРПУ у тварин групи контролю є довшою в 2,1 раза порівняно до латентного періоду до навчання, у групі тварин контрольної патології – в 1,6 раза, в той час як у тварин, яким попередньо вводили метадоксин, тривалість латентного періоду після навчання є довшою в 3,5 раза порівняно до латентного періоду до формування УРПУ ($p < 0,05$) (рис. 3).

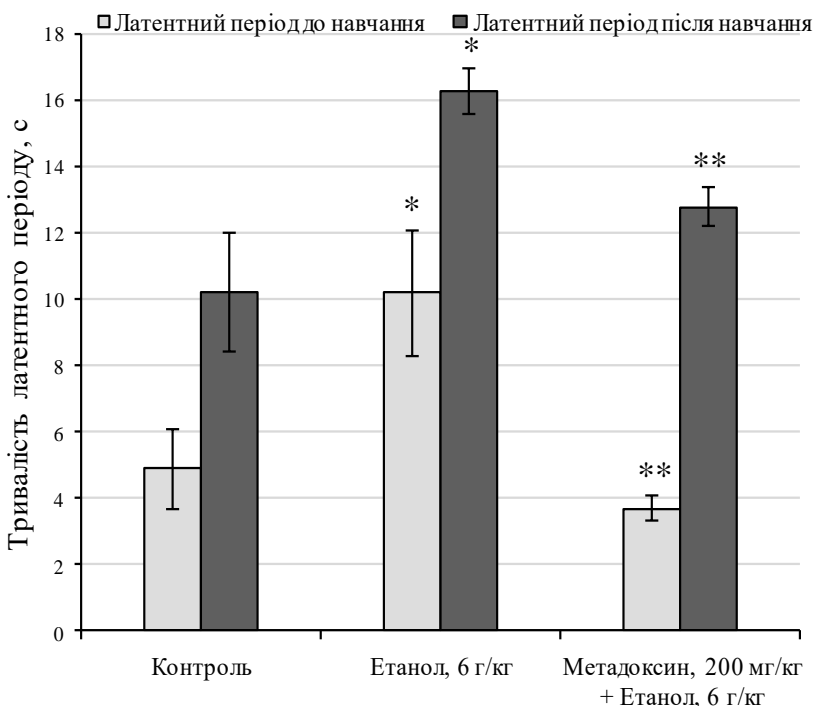


Рис. 3 Профілактичний вплив метадоксину на розумову працездатність у щурів на тлі дії чинника гострої алкогольної інтоксикації (n=8 у дослідній групі)

* – $p < 0,05$ відносно контролю (n=10);

** – $p < 0,05$ відносно контрольної патології (Етанол, 6 г/кг) (n=9)

Попередження розвитку етаноліндукованої загальмованості пізнавальних психічних процесів у тварин при профілактичному введенні метадоксину на тлі дії чинника гострої алкогольної інтоксикації, ймовірно, обумовлено прямою антиалкогольною та дезінтоксикаційною дією метадоксину, а також його здатністю

підвищувати вивільнення дофаміну, γ -аміномасляної кислоти та ацетилхоліну у головному мозку [Antonelli T. et al., 1984; Beni M. et al., 1988; Pare X. et al., 1991; Garau B. et al., 1992; Calabrese V. et al., 1995; Fornai F. et al., 1993].

Оцінити профілактичний вплив метадоксину на консолідацію слідів пам'яті у щурів на тлі дії чинника гострої алкогольної інтоксикації виявилось неможливим через відсутність впливу етанолу на даний показник ($p < 0,05$).

Встановлено, що профілактичне введення метадоксину приводить до статистично вірогідного збільшення загальної кількості радіоактивних продуктів, виведених ренальним шляхом. Через 30 год після введення етанолу сумарна кількість виведеного незміненого етанолу та його метаболітів у тварин, яким попередньо вводили метадоксин, перевищує в 1,4 раза даний показник у тварин групи контрольної патології ($p < 0,05$). При цьому у пробах сечі відзначається значний перерозподіл у кількісному співвідношенні виведеного незміненого етанолу та його метаболітів порівняно до тварин групи контрольної патології. Так, у тварин контрольної патології переважну частину радіоактивних продуктів складають метаболіти етанолу – ацетальдегід (16–24 %) та ацетат (60–84 %) (рис. 4).

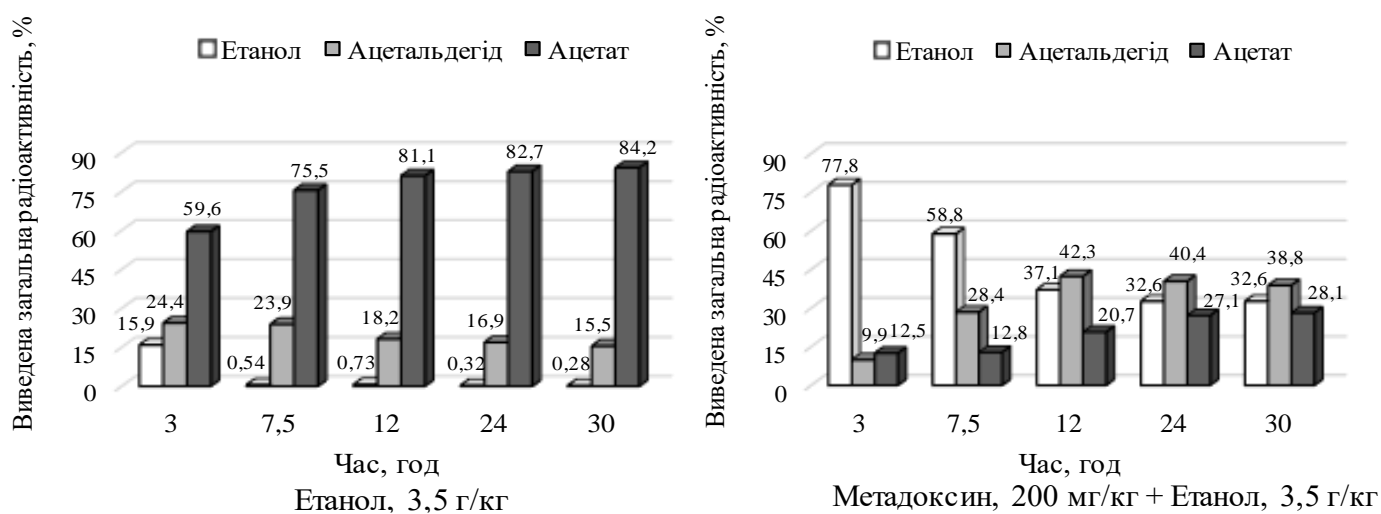


Рис. 4 Профілактичний вплив метадоксину на динаміку відносного кількісного вмісту незміненого етанолу та його метаболітів у пробах сечі у щурів ($n=6$)

У тварин, яким вводили метадоксин, вже через 3 год після введення етанол виводиться переважно у незміненому вигляді (78 %), через 12 год етанол виводиться переважно у вигляді ацетальдегіду, кількісний вміст якого перевищує в 2,3 раза даний показник у тварин контрольної патології, в тій же часовій точці кількісний вміст ацетату є меншим в 3,9 раза порівняно до даного показника для групи контрольної патології; подібне співвідношення продуктів метаболізму етанолу зберігається до 30-ої год з моменту введення етанолу ($p < 0,05$) (див. рис. 4).

Отримані результати щодо прискорення на тлі профілактичної дії метадоксину швидкості ренального виведення етанолу та його метаболітів та дані щодо кількісного розподілу незміненого етанолу, ацетальдегіду та ацетату у ренальних біопробах можна пояснити здатністю метадоксину пригнічувати формування макроагрегатів між альбуміном і ацетальдегідом [Addolorato G. et al., 2003], а також

здатністю полегшувати окиснення відновленого нікотинамідаденіндинуклеотиду [Ragusa N. et al., 1980; Calabrese V. et al., 1986; Pare X. et al., 1991], тим самим попереджуючи порушення метаболічного шляху утилізації ацетату.

Оцінити профілактичний вплив метадоксину на виведення етанолу та його метаболітів з калом виявилось неможливим через дуже низьку (слідову) концентрацію радіоактивного матеріалу у біопробах обох груп тварин.

Показано, що метадоксин при профілактичному введенні на тлі дії чинника токсичного ураження печінки алкогольного генезу попереджує або зменшує вираженість патологічних змін біохімічних маркерів цитолізу та холестазу, а також показників синтетичної функції печінки у сироватці крові щурів (табл. 2).

Таблиця 2

Профілактичний вплив метадоксину на біохімічні маркери цитолізу, холестазу та показники синтетичної функції печінки у сироватці крові щурів на тлі дії чинника токсичного ураження печінки алкогольного генезу (n=6)

Показник	Експериментальні групи		
	Контроль	Етанол, 6 г/кг	Метадоксин, 90 мг/кг + Етанол, 6 г/кг
АсАТ, Од/л	227,23±6,00	275,46±12,80*	238,13±2,77**
АлАТ, Од/л	55,83±3,68	59,17±4,01	73,00±3,89*/**
ГГТ, Од/л	0,99±0,21	2,74±0,53*	1,01±0,14**
КТ, мкмоль/хв·мг білка	2,07±0,08	1,51±0,10*	1,83±0,08**
ЛФ, Од/л	252,69±18,34	213,78±13,39	284,70±16,25**
Загальний білірубін, мкмоль/л	0,72±0,26	3,72±0,75*	2,78±0,60*
Тригліцериди, ммоль/л	1,23±0,41	3,94±0,66*	3,00±0,49*
Загальний холестерин, ммоль/л	1,61±0,06	0,92±0,12*	2,20±0,19*/**
Церулоплазмін, мг/л	440,4±28,8	727,9±39,0*	457,9±28,5**
Загальний білок, г/л	63,17±0,70	68,33±1,41*	66,67±1,04**
Альбумін, г/л	41,55±0,38	42,77±0,55	41,17±0,59
Сечовина, ммоль/л	4,25±0,48	2,82±0,37*	4,18±0,47**
Креатинін, мкмоль/л	30,50±2,50	21,53±3,03*	36,22±2,64**
Глюкоза, ммоль/л	5,33±0,39	1,95±0,46*	1,93±0,20*

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ відносно контролю;

2. ** – $p < 0,05$ відносно контрольної патології (Етанол, 6 г/кг)

Так, у групі тварин з алкогольним ураженням печінки відмічається статистично вірогідне підвищення активності АсАТ на 21 %, ГГТ в 2,8 раза, зниження активності КТ на 27 %, підвищення рівня церулоплазміну на 65 %, зниження рівня сечовини на 34 %, креатиніну на 29 % порівняно до контролю, в той час як у групі тварин, яким вводили метадоксин, значення досліджуваних показників утримуються на рівні значень цих показників у контрольній групі тварин ($p < 0,05$) (див. табл. 2).

Профілактичне введення метадоксину попереджує розвиток гіпохолестеринемії на тлі дії чинника токсичного ураження печінки алкогольної етіології (див. табл. 2). Статистично вірогідне підвищення на 37 % ($p < 0,05$) рівня загального холестерину у крові тварин, які отримували метадоксин, порівняно до контролю, ймовірно пов'язано з етаноліндукованим підвищенням рівня тригліцеридів (див. табл. 2), які, як відомо [Плотникова Е.Ю., 2019], у складі ліпопротеїнів дуже низької щільності транспортують холестерин із печінки до системного кровотоку.

Метадоксин при попередньому введенні зменшує вираженість порушень рівнів загального білірубіну та тригліцеридів у сироватці крові щурів. Рівень загального білірубіну у групі контрольної патології є вищим в 5,2 раза за даного показника у групі контролю, в той час як рівень загального білірубіну у групі тварин, які отримували метадоксин, перевищує даний показник у групі контролю в 3,9 раза ($p < 0,05$) (див. табл. 2). Вміст тригліцеридів у тварин, які отримували етанол, перевищує контрольне значення в 3,2 раза, проте рівень тригліцеридів у тварин, яким попередньо вводили метадоксин, є вищим за даний показник у групі контролю в 2,4 раза ($p < 0,05$) (див. табл. 2).

Введення метадоксину у профілактичному режимі не запобігає порушенню активності АлАТ та рівня глюкози ($p < 0,05$) (див. табл. 2).

Введення етанолу тваринам групи контрольної патології не привело до статистично вірогідних змін активності ЛФ та рівня альбуміну ($p < 0,05$) (див. табл. 2), отже оцінити профілактичний вплив метадоксину на дані показники виявилось неможливим.

Як у групі контрольної патології, так і у групі тварин, які отримували метадоксин, підвищений рівень загального білка у сироватці крові забезпечується вкладом у цей показник білкових маркерів цитолізу та холестази, які вийшли у кров ($p < 0,05$) (див. табл. 2). З огляду на це можна дійти висновку, що цей показник не є індикатором білковосинтетичної функції печінки у відтвореній моделі алкогольного ураження печінки.

Метадоксин при профілактичному введенні на тлі дії чинника токсичного ураження печінки неалкогольного генезу попереджує або зменшує вираженість патологічних змін біохімічних маркерів цитолізу та холестази у сироватці крові щурів.

У групі тварин з тетрахлорметановим ураженням печінки відмічається статистично вірогідне підвищення активності АсАТ на 20 %, ГГТ на 48,5 % та ЛФ на 21 %, в той час як у групі тварин, яким вводили метадоксин, значення досліджуваних показників утримуються на рівні значень цих показників у контрольній групі тварин ($p < 0,05$) (табл. 3).

Профілактичний вплив метадоксину на біохімічні маркери цитолізу, холестазу та показники синтетичної функції печінки у сироватці крові щурів на тлі дії чинника токсичного ураження печінки неалкогольного генезу (n=6)

Показник	Експериментальні групи		
	Контроль	Тетрахлорметан, 0,4 мл/100 г	Метадоксин, 90 мг/кг + Тетрахлорметан, 0,4 мл/100 г
АсАТ, Од/л	172,08±11,52	207,33±9,31*	180,76±7,10**
АлАТ, Од/л	51,15±3,35	215,14±4,91*	201,94±2,60*/**
ГГТ, Од/л	6,55±0,89	9,73±0,70*	7,62±0,43**
ЛФ, Од/л	187,22±13,19	227,08±6,56*	208,08±5,21**
Загальний холестерин, ммоль/л	1,48±0,18	2,44±0,08*	2,20±0,07*/**
Загальний білок, г/л	50,39±4,13	65,00±2,77*	61,87±3,07*
Альбумін, г/л	45,65±1,46	42,06±0,70	43,76±1,53

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ відносно контролю;
2. ** – $p < 0,05$ відносно контрольної патології (Тетрахлорметан, 0,4 мл/100 г)

Профілактичне введення метадоксину зменшує вираженість порушень активності АлАТ та рівня загального холестерину статистично вірогідно порівняно до групи контрольної патології та статистично невірогідно порівняно до групи контролю. Рівень активності АлАТ у групі контрольної патології перевищує в 4,2 раза даний показник у групі контролю, в той час як активність АлАТ у групі тварин, які отримували метадоксин, перевищує даний показник у контрольній групі в 3,9 раза ($p < 0,05$) (див. табл. 3). Рівень загального холестерину у тварин, які отримували тетрахлорметан, перевищує контрольне значення на 65 %, проте рівень загального холестерину у тварин, яким попередньо вводили метадоксин, є вищим за даний показник у групі контролю на 49 % ($p < 0,05$) (див. табл. 3).

У відтвореній експериментальній моделі тетрахлорметанового ураження печінки рівень загального білка не є індикатором білковосинтетичної функції печінки. Оцінити профілактичний вплив метадоксину на рівень альбуміну виявилось неможливим через відсутність впливу тетрахлорметану на даний показник ($p < 0,05$) (див. табл. 3).

Отже, метадоксин при профілактичному введенні на тлі дії чинника ураження печінки алкогольного або неалкогольного генезу повністю не запобігає метаболічному ураженню печінки, але значно зменшує вираженість біохімічних

порушень у печінці. Гепатопротективна дія метадоксину, ймовірно, забезпечується його антиалкогольним, дезінтоксикаційним, антиоксидантним, енергетичним, мембраностабілізуючим, антихолестатичним, антистеатозним та протизапальним ефектами [Felicoli R. et al., 1980; Ragusa N. et al., 1980; Pare X. et al., 1991; Annoni G. et al., 1992; Arosio B. et al., 1993; Calabrese V. et al., 1986, 1993, 1995, 1996; Gutierrez-Ruiz M. C. et al., 2001; Yang Y. M. et al., 2009; Feher J. et al., 2009].

За отриманими розрахунковими та експериментальними даними встановлено, що метадоксин у фізіологічному діапазоні рН існує у вигляді динамічної системи певних іонізованих/неіонізованих форм його компонентів – пірролідон карбоксилату та піридоксину, що визначає його розчинність та біопроникність. У буферних розчинах із значеннями рН 1,2, 4,5 та 6,8, які відповідають показникам рН в основних відділах шлунково-кишкового тракту, із твердих дозованих пероральних лікарських форм метадоксину негайного вивільнення системної дії протягом 35–60 хв вивільняється 54–79 % від вказаної у маркуванні кількості метадоксину. Отже, з метою профілактики розвитку патологічних станів доцільним є введення метадоксину у вигляді твердих дозованих пероральних лікарських форм негайного вивільнення системної дії за 30–60 хв до введення чинників гострої алкогольної інтоксикації та токсичних уражень печінки.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено вирішення актуального завдання фармакології, яке полягає у теоретичному та експериментальному обґрунтуванні доцільності розширення сфер медичного застосування метадоксину, а саме застосування метадоксину як дезінтоксикаційного та гепатопротекторного засобу для попередження розвитку гострої алкогольної інтоксикації та уражень печінки алкогольної й неалкогольної етіології.

1. Метадоксин (200 мг/кг), введений внутрішньоочеревинно мишам та щурам за 1 год до внутрішньошлункового застосування етанолу (миші – 1 г/кг, щури – 6 г/кг), зменшує вираженість його нейротоксичної дії. Введення метадоксину прискорює відновлення до вихідного рівня зниженої спонтанної рухової активності у щурів (у тварин групи контрольної патології через 24 год після введення етанолу значення показників «кількість пересічень секторів поля» та «кількість вертикальних стійок» є нижчими на 42 та 53 % відповідно порівняно до вихідних значень даних показників, $p < 0,05$). Застосування метадоксину знижує частоту розвитку етаноліндукованої міорелаксації та потягу до блювання у мишей в 5 разів та 3 рази відповідно, $p < 0,05$. Введення метадоксину попереджує порушення формування умовних реакцій, що забезпечують процеси навчання у щурів (у тварин контрольної патології тривалість латентного періоду після навчання є довшою в 1,6 раз порівняно до латентного періоду до навчання, в той час як у тварин дослідної групи на тлі дії метадоксину тривалість латентного періоду після навчання перевищує в 3,5 рази тривалість латентного періоду до навчання, $p < 0,05$). Метадоксин не чинить впливу на показник емоційного реагування «кількість актів

дефекацій та уринацій» у щурів через 1 год після введення етанолу та на фізичну працездатність у щурів.

2. Метадоксин (200 мг/кг), введений внутрішньоочеревинно щурам за 30 хв до внутрішньошлункового застосування ^{14}C -етанолу (3,5 г/кг), прискорює ренальне виведення із організму щурів незміненого етанолу та його метаболітів (через 30 год після введення етанолу сумарна відносна кількість виведеного незміненого етанолу та його метаболітів у тварин, яким попередньо вводили метадоксин, перевищує в 1,4 раза даний показник у тварин групи контрольної патології, $p < 0,05$) та попереджує порушення метаболічного шляху утилізації ацетату (через 12 год після введення етанолу рівень ацетату у сечі тварин, яким вводили метадоксин, є меншим в 3,9 раза порівняно до даного показника у групі контрольної патології, $p < 0,05$).

3. Метадоксин (90 мг/кг), введений внутрішньошлунково щурам за 30 хв до внутрішньошлункового застосування етанолу (6 г/кг) протягом 7 днів, попереджує або зменшує вираженість патологічних змін біохімічних маркерів цитолізу та холестазу, а також показників синтетичної функції печінки у сироватці крові щурів, а саме: статистично вірогідно попереджує підвищення активності аспартатамінотрансферази ($238,13 \pm 2,77$ Од/л, $p < 0,05$), γ -глутамілтранспептидази ($1,01 \pm 0,14$ Од/л, $p < 0,05$), зниження активності каталази ($1,83 \pm 0,08$ мкмоль/хв·мг білка, $p < 0,05$), підвищення рівня церулоплазміну ($457,9 \pm 28,5$ мг/л, $p < 0,05$), зниження рівнів сечовини ($4,18 \pm 0,47$ ммоль/л, $p < 0,05$), креатиніну ($36,22 \pm 2,64$ мкмоль/л, $p < 0,05$), запобігає розвитку гіпохолестеринемії ($2,20 \pm 0,19$ ммоль/л проти $0,92 \pm 0,12$ ммоль/л у групі контрольної патології, $p < 0,05$); статистично невірогідно зменшує вираженість порушень рівнів загального білірубіну ($2,78 \pm 0,60$ мкмоль/л проти $3,72 \pm 0,75$ мкмоль/л у групі контрольної патології, $p < 0,05$), тригліцеридів ($3,00 \pm 0,49$ ммоль/л проти $3,94 \pm 0,66$ ммоль/л у групі контрольної патології, $p < 0,05$), але не запобігає порушенню активності аланінамінотрансферази та рівня глюкози.

4. Метадоксин (90 мг/кг), введений внутрішньошлунково щурам за 30 хв до підшкірного введення тетрахлорметану (0,4 мл/100 г) протягом 4 днів, попереджує або зменшує вираженість патологічних змін біохімічних показників цитолізу та холестазу у сироватці крові щурів, а саме: статистично вірогідно попереджує підвищення активності аспартатамінотрансферази ($180,76 \pm 7,10$ Од/л, $p < 0,05$), γ -глутамілтранспептидази ($7,62 \pm 0,43$ Од/л, $p < 0,05$) та лужної фосфатази ($208,08 \pm 5,21$ Од/л, $p < 0,05$), запобігає значному порушенню активності аланінамінотрансферази ($201,94 \pm 2,60$ Од/л проти $215,14 \pm 4,91$ Од/л у групі контрольної патології, $p < 0,05$) та рівня загального холестерину ($2,20 \pm 0,07$ ммоль/л проти $2,44 \pm 0,08$ ммоль/л у групі контрольної патології, $p < 0,05$). Оцінити профілактичний вплив метадоксину на рівні загального білка та альбуміну у сироватці крові щурів на тлі дії чинника неалкогольного генезу виявилось неможливим.

5. З метою профілактики розвитку патологічних станів доцільним є введення метадоксину у вигляді твердих дозованих пероральних лікарських форм негайного вивільнення системної дії за 30–60 хв до введення чинників гострої алкогольної інтоксикації та токсичних уражень печінки, оскільки із таблеток метадоксину

у розчинах із значеннями рН 1,2, 4,5 та 6,8, які відповідають показникам рН в основних відділах шлунково-кишкового тракту, протягом 35–60 хв вивільняється 54–79 % від вказаної у маркуванні кількості метадоксину, який у фізіологічному діапазоні рН існує у вигляді динамічної системи певних іонізованих/неіонізованих форм його компонентів – пірролідон карбоксилату та піридоксину, що визначає його розчинність та біопроникність.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Експериментальна оцінка профілактичного впливу алкодезу на гостру нейротоксичну дію етанолу / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, О. В. Карпова, А. П. Ворожбит. *Вісник психіатрії та психофармакотерапії*. 2012. № 1 (21). С. 36–41. (Внесок здобувача: літературний пошук, участь у проведенні експериментальних досліджень, статистична обробка результатів та їх інтерпретація, оформлення статті.)
2. Експериментальна оцінка ефективності алкодезу в профілактиці етаноліндукованого зниження здатності білих щурів до навчання / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, О. В. Карпова, А. П. Ворожбит. *Одеський медичний журнал*. 2012. № 6 (134). С. 42–45. (Внесок здобувача: літературний пошук, участь у проведенні експериментальних досліджень, статистична обробка результатів та їх інтерпретація, оформлення статті.)
3. Карпова О. В., Борисюк І. Ю., Головенко Н. Я. Метадоксил (АЛКОДЕЗ® ІС): от молекулы к лекарственному средству. *Вісник психіатрії та психофармакотерапії*. 2013. № 2 (24). С. 4–10. (Внесок здобувача: пошук і аналіз літературних джерел, оформлення статті.)
4. Оцінка фармацевтичної еквівалентності таблетованих лікарських форм препаратів «МЕТАДОКСИЛ» та «АЛКОДЕЗ® ІС» з використанням тесту «Розчинення» / З. О. Гіхер, А. В. Єгорова, Д. І. Александрова, М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, О. В. Карпова. *Одеський медичний журнал*. 2014. № 5 (145). С. 25–29. (Внесок здобувача: літературний пошук, участь у проведенні експериментальних досліджень, інтерпретація результатів, оформлення статті.)
5. Гепатозахисна дія метадоксину при експериментальному алкогольному гепатиті в щурів / Г. М. Шаяхметова, О. В. Карпова, А. К. Вороніна, М. Я. Головенко. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 4 (65). С. 54–58. (Внесок здобувача: літературний пошук, участь у проведенні експериментальних досліджень, інтерпретація результатів, оформлення статті.)
6. Стан біохімічних систем крові білих щурів в умовах алкогольного ураження печінки та профілактичної дії метадоксину / Г. М. Шаяхметова, О. В. Карпова, А. К. Вороніна, М. Я. Головенко. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 2 (43). С. 22–25. (Внесок здобувача: літературний пошук, участь у проведенні експериментальних досліджень, інтерпретація результатів, оформлення статті.)
7. Golovenko N. Ya., Larionov V. B., Karpova O. V. Physical-chemical properties and the reactivity of pyridoxine and pyrrolidone carboxylate and their protolytic

forms. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2016. Vol. 88, No. 2. P. 73–81. (Внесок здобувача: літературний пошук, участь у проведенні експериментальних досліджень, в аналізі та інтерпретації результатів.)

8. Golovenko M. Ya., Karpova O. V., Borisyuk I. Yu. Metadoxine regulation of elimination of ethanol and its metabolites from the rat's body. *Clinical pharmacy*. 2016. Vol. 20, No. 3. P. 24–28. (Внесок здобувача: літературний пошук, участь у проведенні експериментальних досліджень, інтерпретація результатів.)

9. Овчаренко Н. В., Борисюк І. Ю., Карпова О. В. Профілактичний вплив Алкодезу на гостру нейротоксичну дію етанолу. *Актуальні питання біології, екології, медицини та фармакології*: матеріали наук.–практ. конф. з міжн. уч., м. Дніпропетровськ, 26–27 вересня 2013 р. Дніпропетровськ, 2013. С.157–158. (Внесок здобувача: літературний пошук, участь у проведенні експериментальних досліджень, статистична обробка результатів та їх інтерпретація, оформлення тез.)

10. Борисюк І. Ю., Овчаренко Н. В., Карпова О. В. Влияние Алкодеза (метадоксина) на скорость экскреции этанола и его метаболитов. *Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України*: матеріали наук.–практ. конф., присвяченої 110-річчю з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України, м. Одеса, 6–7 грудня 2013 р. Одеса, 2013. С. 172–174. (Внесок здобувача: літературний пошук, участь у проведенні експериментальних досліджень, інтерпретація результатів, оформлення тез.)

11. Borisyuk I. Yu., Karpova O. V. Neurotransmitter profile of metadoxine. *XVI conference of young scientists and student-chemists of southern region of Ukraine with international participation: Dedicated to the 85th anniversary of academician of AS USSR A. V. Bogatsky: the materials of conf. with int. part.*, Odessa, 28–30 April 2014. Odessa, 2014. P. 42. (Внесок здобувача: пошук і аналіз літературних джерел, оформлення тез.)

12. Борисюк І. Ю., Карпова О. В. Возможности клинического применения метадоксина (Алкодеза). *Сучасний вимір медичної науки та практики*: матеріали міжнар. наук.–практ. конф., м. Дніпропетровськ, 13–14 червня 2014 р. Дніпропетровськ, 2014. С. 85–86. (Внесок здобувача: літературний пошук, оформлення тез.)

13. Борисюк І. Ю., Карпова О. В. Сравнительная оценка таблетированных лекарственных форм препаратов «МЕТАДОКСИЛ» и «АЛКОДЕЗ® IC» с использованием теста «Растворение». *Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні*: матеріали міжнар. наук.–практ. конф., м. Дніпропетровськ, 11–12 липня 2014 р. Дніпропетровськ, 2014. С. 88–90. (Внесок здобувача: літературний пошук, участь у проведенні експериментальних досліджень, інтерпретація результатів, оформлення тез.)

14. Борисюк І. Ю., Кутасевич Н. В., Карпова О. В. Перспективи використання Алкодезу IC в лікуванні алкоголізму. *Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства*: матеріали міжнар. наук.–практ. конф., м. Одеса, 20–21 лютого 2015 р. Одеса, 2015. С. 20–22. (Внесок здобувача: пошук і аналіз літературних джерел.)

15. Борисюк І. Ю., Кутасевич Н. В., Карпова О. В. Підходи до моделювання уражень печінки у експериментальних тварин. *Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки: матеріали міжнар. наук.–практ. конф., м. Львів, 27–28 лютого 2015 р. Львів, 2015. С. 113–115. (Внесок здобувача: участь у оформленні тез.)*

16. Борисюк І. Ю., Кутасевич Н. В., Карпова О. В. Проблеми вибору ліків при алкогольній залежності. *Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики: матеріали міжнар. наук.–практ. конф., м. Київ, 6–7 березня 2015 р. К., 2015. С. 24–26. (Внесок здобувача: участь у оформленні тез.)*

17. Борисюк І. Ю., Кутасевич Н. В., Карпова О. В. Метадоксин (АЛКОДЕЗ/ЛИВЕРИЯ): механізм действия. *Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики: матеріали міжнар. наук.–практ. конф., м. Дніпропетровськ, 13–14 березня 2015 р. Дніпропетровськ, 2015. С. 92–96. (Внесок здобувача: пошук і аналіз літературних джерел, оформлення тез.)*

18. Борисюк І. Ю., Кутасевич Н. В., Карпова О. В. Профілактика детського алкоголізму як шаг к формуванню здорового образу життя. *Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя: матеріали міжнар. наук.–практ. конф., м. Львів, 27–28 березня 2015 р. Львів, 2015. С. 82–84. (Внесок здобувача: участь у оформленні тез.)*

АНОТАЦІЯ

Карпова О. В. Експериментальна оцінка дезінтоксикаційної та гепатопротекторної дії метадоксина при його профілактичному введенні. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.03.05 «Фармакологія» (09 – Біологія). – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2019.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню доцільності застосування метадоксину як дезінтоксикаційного та гепатопротекторного засобу для попередження розвитку гострої алкогольної інтоксикації та уражень печінки алкогольної й неалкогольної етіології. Метадоксин, введений попередньо тваринам на тлі дії чинника гострої алкогольної інтоксикації, прискорює відновлення зниженої спонтанної рухової активності, знижує частоту розвитку міорелаксації, потягу до блювання, попереджує порушення розумової працездатності, а також прискорює ренальне виведення етанолу. Метадоксин при профілактичному введенні на тлі дії чинника ураження печінки алкогольного або неалкогольного генезу повністю не запобігає метаболічному ураженню печінки, але значно зменшує вираженість біохімічних порушень у печінці. За даними оцінки можливих іонізованих/неіонізованих форм компонентів метадоксину та визначення кінетики розчинення *in vitro* твердих дозованих пероральних лікарських форм метадоксину негайного вивільнення системної дії у фізіологічному діапазоні рН,

доцільним є введення таблеток метадоксину за 30–60 хв до введення чинників гострої алкогольної інтоксикації та токсичних уражень печінки.

Ключові слова: метадоксин, гостра алкогольна інтоксикація, ураження печінки алкогольного та неалкогольного генезу, профілактика.

АННОТАЦІЯ

Карпова О. В. Экспериментальная оценка дезинтоксикационного и гепатопротекторного действия метадоксина при его профилактическом введении. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук (доктора философии) по специальности 14.03.05 «Фармакология» (09 – Биология). – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2019.

Диссертационная работа посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию целесообразности применения метадоксина как дезинтоксикационного и гепатопротекторного средства для предупреждения развития острой алкогольной интоксикации и поражения печени алкогольной и неалкогольной этиологии. Метадоксин, введенный предварительно животным на фоне действия фактора острой алкогольной интоксикации, ускоряет восстановление сниженной спонтанной двигательной активности, снижает частоту развития миорелаксации, позывов к рвоте, предупреждает нарушение умственной работоспособности, а также ускоряет ренальное выведение этанола. Метадоксин при профилактическом введении на фоне действия фактора поражения печени алкогольного или неалкогольного генеза полностью не предотвращает метаболическое поражение печени, но значительно уменьшает выраженность биохимических нарушений в печени. По данным оценки возможных ионизированных/неионизированных форм компонентов метадоксина и определения кинетики растворения *in vitro* твердых дозированных пероральных лекарственных форм метадоксина немедленного высвобождения системного действия в физиологическом диапазоне рН, целесообразным является введение таблеток метадоксина за 30–60 мин до введения факторов острой алкогольной интоксикации и токсических поражений печени.

Ключевые слова: метадоксин, острая алкогольная интоксикация, поражение печени алкогольного и неалкогольного генеза, профилактика.

SUMMARY

Karpova O. V. Experimental evaluation of detoxicative and hepatoprotective action of metadoxine prophylactic administration. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis of scientific degree of Candidate of biological sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 14.03.05 – “Pharmacology” (09 – Biology). – Odessa National Medical University Ministry of Public Health of Ukraine, Odessa, 2019.

The thesis is devoted to solving the urgent task of pharmacology, which consists in theoretical and experimental substantiation of the feasibility of the use of metadoxine

as a detoxicative and hepatoprotective agent to prevent the development of acute alcohol intoxication and liver injury of alcoholic and non-alcoholic etiology.

It was found that metadoxine administration (200 mg/kg, intraperitoneally (i.p.)) to mice and rats 1 hr prior to ethanol administration (mice – 1 g/kg, intragastrically (i.g.), rats – 6 g/kg, i.g.) accelerates recovery to the initial levels of reduced spontaneous locomotor activity in rats, reduces the frequency of muscle relaxation in mice, the urge for vomiting in mice, prevents the inadequate formation of conditioned reactions causing learning processes in rats.

Metadoxine administration (200 mg/kg, i.p.) to rats 30 min prior to ¹⁴C-ethanol administration (3,5 g/kg, i.g.) accelerates the renal elimination of unchanged ethanol and its metabolites in rats and prevents the metabolic disorder of recycling of acetate.

Metadoxine administration (90 mg/kg, i.g.) to rats 30 min prior to ethanol administration (6 g/kg, i.g.) for 7 days prevents or reduces the severity of the pathological changes of the biochemical markers of cytolysis, cholestasis and the indicators of the synthetic liver function in blood serum of rats, namely, statistically significantly prevents the increase in activity of aspartate aminotransferase, γ -glutamyltranspeptidase, the decrease in catalase activity, the increase of ceruloplasmin levels, the decrease of urea levels, creatinine levels, prevents the development of hypocholesterolemia; statistically insignificantly reduces the severity of abnormalities in the total bilirubin levels, in the triglycerides levels.

Metadoxine administration (90 mg/kg, i.g.) to rats 30 min prior to carbon tetrachloride administration (0,4 ml/100 g, subcutaneously) for 4 days prevents or reduces the severity of the pathological changes of the biochemical markers of cytolysis and cholestasis in blood serum of rats, namely, statistically significantly prevents the increase in activity of aspartate aminotransferase, γ -glutamyltranspeptidase and alkaline phosphatase, prevents significant abnormalities in alanine aminotransferase activity and in the total cholesterol levels.

In order to prevent the development of pathological conditions, it is appropriate to administer immediate release solid oral dosage forms with systemic action of metadoxine 30–60 min prior to administration of acute alcohol intoxication and toxic liver damage factors, since in the solutions with a pH of 1,2, 4,5 and 6,8, which correspond to the pH values in main parts of the gastrointestinal tract, from metadoxine tablets is released within 35–60 min 54–79 % of the labelled amount of metadoxine.

The results of experimental studies of metadoxine prophylactic action were included in the materials of registration dossier for the generic metadoxine-containing medicinal products “Alkodez IC” and “Liveria IC”, 0,5 g tablets, produced by “InterChem SLC”, Ukraine (r/c №№ UA/12717/01/01, UA/13164/01/01), on the basis of which the Ministry of Health of Ukraine was approved the instructions for medical use of the reproduced medicinal products with extended (compared to the original medicinal product) list of indications for the medical use.

Key words: metadoxine, acute alcohol intoxication, alcohol-induced and non-alcoholic liver damage, prevention.