

зації всього каскаду гліколітичних реакцій [14, 15], що було виражено в рості альдолазної активності (табл. 1).

Висновки. Таким чином, надслабкий вплив гліоксалу ($1,29 \cdot 10^{-12}$ М) та метилгліоксалу ($1,04 \cdot 10^{-12}$ М) викликає ефекти в окремих ланках енергетичного і азотистого обмінів лімфоцитів *in vitro*, про що свідчать вірогідні зміни активності альдолази, ЛДГ, АСТ, АЛТ й концентрації пірувата, а також вмісту глюкози в культуральному середовищі. Слід зазначити, що за даних умов проведення експерименту азотистий обмін зазнав менших змін, ніж енергообмін. В переважній більшості активності АСТ і АЛТ змінювались внаслідок зрушень, які відбувались в внутрішньоклітинному енергетичному обміні.

Отримані результати дозволили виявити активізацію енергообміну лімфоцитів за умов 3-х та 24-х годинного надслабкого впливу ГЛ та МГЛ, що було виражено в закономірних вірогідних змінах в концентраціях основних його метаболітів: пірувата й глюкози культурального середовища. При цьому спостерігалась значна різниця в метаболізмі глюкози між дослідними й контрольними культурами лімфоцитів ($r = -0,67$, при $P < 0,05$), що є результатом надслабкого впливу ГЛ та МГЛ.

Список використаних джерел

1. Ellis E. M. Reactive carbonyls and oxidative stress: potential for therapeutic intervention // Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 15, № 1. – P. 13–24.
2. Загайко А.Л., Воронина Л.Н., Красильникова О.А. Состояние системы регенерации оксида азота в условиях карбонильного стресса у крыс // Украинський Біофармацевтичний Журнал. – №5 (10). – 2010. – С. 52–57.

С. Гирин, канд. биол. наук, І. Савинова, мл. науч. сотр., Н. Науменко, мл. науч. сотр., І. Антоненко, мл. науч. сотр.
ООО "Каскад-Медикал Референс-Лаборатория UBI" пгт. Глеваха Киевской области

ДЕЙСТВИЕ СВЕРХНИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ГЛИОКСАЛЯ И МЕТИЛГЛИОКСАЛЯ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ И АЗОТИСТЫЙ ОБМЕН ЛИМФОЦИТОВ *in vitro*

Исследовали действие сверхнизких концентраций глиоксала ($1,29 \cdot 10^{-12}$ М) и метилглиоксала ($1,04 \cdot 10^{-12}$ М) на отдельные звенья энергетического и азотистого обмена лимфоцитов *in vitro* на протяжении 72 часов. Было показано, что данные активные карбонильные соединения вызывают достоверные изменения таких показателей, как альдолаза, лактатдегидрогеназа, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, пируват и экстрацеллюлярная глюкоза. Установлена обратная зависимость в скорости утилизации глюкозы, между опытными и контрольными культурами лимфоцитов. Выявлена активизация энергетического обмена при 3-х и 24-х часовом воздействии сверхнизких концентраций глиоксала и метилглиоксала.

Ключевые слова: сверхнизкие концентрации, энергетический и азотистый обмены, лимфоциты, *in vitro*.

S. Girin PhD., I. Savinova, jun.research., N. Naumenko, jun.research., I. Antonenko, jun.research.
"Cascade-Medical Reference Laboratory UBI" v.Glevaha Kiev region

THE INFLUENCE OF GLYOXAL AND METYL GLYOXAL'S ULTRA-LOW-CONCENTRATIONS ON ENERGY AND NITROGEN METABOLISMS OF LYMPHOCYTES *in vitro*

The effect of ultra low glyoxal ($1,29 \cdot 10^{-12}$ M) and methylglyoxal ($1,04 \cdot 10^{-12}$ M) concentrations on separate elements of energy and nitrogen metabolisms in lymphocytes was researched *in vitro* during 72 hours. It was indicated that these active carbonyl compounds cause significant changes of such indices as aldolase, lactic dehydrogenase, alanine aminotransferase, aspartate amino transferase, pyruvate, and extracellular glucose. Inverse relationship was established between glucose utilization speeds in test and control lymphocyte cultures. Energy metabolism activation was discovered in 3 and 24 hour exposures to ultra low glyoxal and methylglyoxal concentrations.

Keywords: ultra low concentrations, energy and nitrogen metabolisms, lymphocytes, *in vitro*.

УДК 615.065 / 616-007-053.1

О. Галушка, ст. науч. співроб., Т. Зазуляк, канд. біол. наук,
О. Кузьмінов, наук. співроб., О. Грушка, наук. співроб.,
І. Паздерська, наук. співроб.

Центральна науково-дослідна лабораторія та лабораторія промислової токсикології
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЛОРАТАДИНУ НА ВАГІТНИХ САМИЦЬ-ЩУРІВ

Встановлено, що антигістамінний препарат лоратадин при пероральному введенні упродовж 20 днів вагітності в дозах 1 мг/кг і 4,8 мг/кг маси тіла у вагітних самиць не викликає ембріотоксичного ефекту.

Ключові слова: лоратадин, ембріотоксичний ефект.

Вступ. Лоратадин широко використовується у медичній практиці як один з найефективніших антигістамінних засобів при лікуванні різної алергічної патології [1,2]. Препарат є блоком тривалої дії H1 – гістамінових рецепторів, пригнічує вивільнення гістаміну та

лейкотрієну C4 з опасистих клітин, попереджає розвиток і полегшує перебіг алергічних реакцій, зменшує проникність капілярів, попереджує розвиток набряку тканин, знімає спазми гладкої мускулатури. Протиалергічний ефект розвивається через 30 хв., досягає макси-

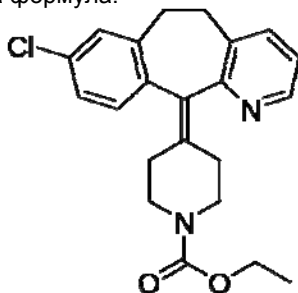
муму через 8-12 год. і триває 24 год. [3]. Лоратадин не впливає на центральну нервову систему і не викликає звикання (не проникає через гематоенцефалічний бар'єр). Лоратадин має вигідний фармакокінетичний профіль (кратність прийому – 1 раз на добу), не чинить кардіотоксичної та седативної дії. Крім того, він має велику кількість генеричних версій, що значно знижує вартість таких лікарських засобів і робить їх доступними для більшості пацієнтів [4].

Профіль безпеки лоратадину дозволив віднести препарат до списку безрецептурних лікарських засобів. Проте у зв'язку з низькою розчинністю лоратадину у воді його біологічна доступність при введенні *per os* недостатня. Як наслідок, виникає реальне фармакотерапевтичне переважання організму значними дозами препарату [5, с. 89]. А оскільки лоратадин має здатність проникнення через плацентарний бар'єр [6], це може обумовити несприятливу дію на розвиток ембріона і плоду.

Метою роботи було визначення впливу лоратадину на вагітних самиць-щурів.

Матеріали і методи. Лоратадин – етиловий ефір-4-(8-хлор-5,6-дигідро-11Н-бензо-[5,6]циклопента-[1,2-b]піридин-11-іліден)-1-піперидинкарбонової кислоти. Синоніми: Веро-Лоратадин, Кларитин, Ломелан, Лоратин, Кларотадін. Фармакологічна група: антигістамінні, протиалергічні, антиексудативні, противосвербіжні препарати. Хімічний клас – ефіри двоосновних органічних кислот, CAS №: 79794-75-5. Емпірична формула: $C_{22}H_{23}N_2ClO_2$

Структурна формула:



Молекулярна маса: 382,9. За зовнішнім виглядом – це порошок білого кольору, помірно розчинний у воді, дуже мало розчинний в гексані, практично нерозчинний в спирті і хлороформі. Температура плавлення: 131-

135°C. Виробник субстанції "FARMACHEM SA Chem Limited" Індія. Вміст основної речовини 98,5-101,0% в перерахунку на суху речовину.

Ембріотоксичний ефект лоратадину досліджували на вагітних самках білих щурів, які утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету на стандартному харчовому раціоні, згідно з правилами "належної лабораторної практики" (GLP) і дотриманням загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених 1 Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000). Для спаровування брали статевозрілих самиць масою 180-200 г в стадії проеструсу. Висаджування з самцями проводили у співвідношенні 1:2 і першим днем вагітності вважали день виявлення сперматозоїдів у вагінальних мазках. Затруєння препаратом проводили натще зондом внутрішньошлунково упродовж 20 днів вагітності в дозах 1 мг/кг і 4,92 мг/кг, що перевищувало максимальну добову терапевтичну дозу (10 мг, або виходячи з середньої ваги людини 60 кг – 0,17 мг/кг) відповідно в 5,9 рази і 28,9 рази. Динаміку маси тіла самиць визначали на 1, 3, 6, 12 і 20 добу вагітності. Евтаназію самок проводили декапітацією під наркозом на 20 добу вагітності. Розтин проводили за загальноприйнятою методикою. При розтині підраховували кількість живих плодів і тих, що загинули, кількість жовтих тіл вагітності і плацент. Визначали рівень предімплантаційної (1-13 доба) та постімплантаційної (з 14 по 20 добу) загибелі плодів. Вимірювали і зважували плоди та плаценти. Визначали середній краніо-каудальний розмір в мм, масу плодів, середню кількість плодів в посліді. Половину від числа узятих плодів фіксували в рідині Буена для подальшого вивчення внутрішніх органів за методикою Wilson [7], останні заливали 96% етиловим спиртом для подальшого вивчення їх скелета за методикою Dawson [8].

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням *t*-критерію Стюдента [9]. В усіх випадках різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. При щоденному спостереженні за вагітними самками не відмічено їх загибелі впродовж експерименту. Введення лоратадину не позначалось на тривалості вагітності самок, не було зафіксовано абортів та передчасних пологів. У вагітних самок була відсутня клінічна картина отруєння. Маса тіла тварин зростала впродовж експерименту (рис.).

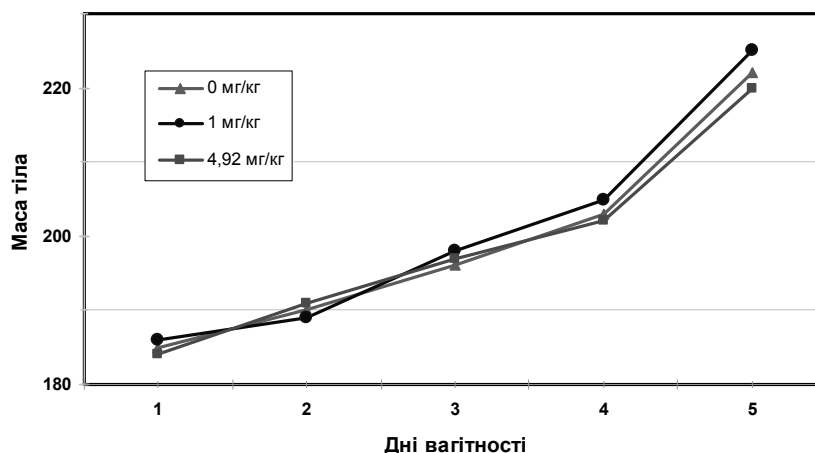


Рис. 1. Динаміка маси тіла вагітних самиць при введенні лоратадину з 1 по 20 добу вагітності

У ході проведення макроскопічного огляду плодів самок, які отримували лоратадин під час усієї вагітності, виявлено, що в усіх ембріонів контрольної та дослідних груп були відсутні вади лицевого і мозкового черепа. Сам

череп мав овально-довгасту форму. Вушна раковина та повіки очей були закриті. Передня черевна стінка зарощена, без ознак пупкової грижі. Хвіст був звичайної довжини. Кінцівки мали добре розвинуте плече, передплічч-

чя, кість, стегно, гомілку та стопу. Положення, форма кінцівок, кількість пальців та їх розміри у ембріонів дослідних і контрольних перебували в межах норми. На шкірі були відсутні ознаки порушення пігментації.

Дослідженням ембріогенезу встановлено, що показники вагітних самок дослідних груп відповідали аналогічним показникам контрольних щуриць (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив лоратадину на показники ембріогенезу (n=10)

Показники	Дослідні групи M±m				Контрольна група M±m
	1 мг	t	4,92 мг	t	
Кількість жовтих тіл	7,90±0,43	0,32	7,70±0,45	1,43	8,40±0,19
Кількість місць імплантації	7,90±0,43	0,32	7,70±0,45	1,43	8,40±0,19
Кількість живих плодів	7,40±0,50	0,51	7,00±0,60	1,13	7,90±0,53
Кількість резорбції	0,50±0,17	0,46	0,70±0,40	1,00	0,30±0,15
Загальна ембріональна смертність, %	6,78±2,32	0,44	9,21±5,00	0,75	5,11±2,12
Доімплантаційна смертність, %	0	0	0	0	0
Післяімплантаційна смертність, %	6,78±2,32	0,44	9,21±5,00	0,44	0,40±0,16

Показники доімплантаційної, післяімплантаційної та загальної ембріональної летальності в дослідних групах не мали вірогідних відмінностей від показників у контролі. Такі показники ембріогенезу, як кількість жовтих тіл, кількість місць імплантації та передімплантаційна

загибель (%) суттєво не відрізнялися в контрольній та експериментальних групах.

У дослідних тварин маса плодів та їх краніо-каудальний розмір, маса плацент та їх діаметр не мали достовірних відмінностей від показників контрольних тварин (табл. 2).

Таблиця 2. Результати морфометричного дослідження плодів після введення лоратадину

Показники	Дослідні групи M±m				Контрольна група M±m
	1 мг	t	4,92 мг	t	
Маса плода, г	2,38±0,17	1,10	2,28±0,215	1,26	2,90±0,44
Краніо-каудальний розмір, мм	30,00±2,60	0,98	29,24±2,39	1,22	33,83±2,92
Маса плаценти, г	0,46±0,026	0,50	0,49±0,033	2,00	0,44±0,03
Діаметр плаценти, мм	12,93±0,16	1,32	12,00±1,85	0,70	13,30±0,23

Висновки. Отримані результати дозволяють стверджувати, що лоратадин в дозах 1 мг/кг та 4,92 мг/кг маси тіла у вагітних самиць не викликає ембріотоксичного ефекту.

Список використаних джерел

- Абатуров А.Е. Лоратадин – антигистаминное средство II поколения // Здоровье ребенка. – 2008. – №3(12). – С. 51-55.
- Смоленов И.В., Елкина Т.Н., Иванова Н.А., Просекова Е.В., Серебрянская А.А., Фассахов Р.С., Федотова Н.В., Чепурная М.М. Ломилан в лечении аллергического ринита у детей: сравнительная эффективность // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2003. – №1. – С. 25-28.
- Дидковский Н.А., Малашенкова И.К. Лоратадин (Кларидол) в терапии аллергических и псевдоаллергических заболеваний // Русский медицинский журнал. – 2011. – №18. – С. 1156-1160.

- Зайченко Г.В., Яковлева Л.В., Брюханова Т.О., Колос О.М. Сучасні протипалігмічні препарати: клініко-фармакологічні та фармакоеконімічні особливості // Український медичний часопис. – 2012. – №6(92). – С.134-136.

- Новиков О.О., Жиликова Е.Т., Сабельникова Н.Н., Васильев Г.В., Полухина Т.С., Новикова М.Ю. Разработка методов контроля качества лоратадина // Научные ведомости Серия Медицина. Фармация. – 2010. – № 22 (93). – Выпуск 12/2. – С. 89-92.

- Шипулина Е.А. Кларидол – применение в терапии atopического дерматита у детей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – №2. – Том 1. – С. 267-269.

- Wilson J.G. Teratology principles and Techniques. – 1965. – P. 251-277.

- Експериментальне вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів (методичні рекомендації). – К. 2000. – 40 с.

- Сернов Л.Н., Гацура В.В. Статистические методы оценки достоверности результатов фармакологических исследований. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – С. 308-315.

Надійшла до редколегії 15.02.14

А. Галушка, ст. наук. сотр., Т. Зазуляк, канд. биол. наук,

А. Кузьминов, наук. сотр., О. Грушка, наук. сотр.,

И. Паздерська, наук. сотр.

Центральная научно-исследовательская лаборатория и лаборатория промышленной токсикологии
Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Львов

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛОРТАДИНА НА БЕРЕМЕННЫХ САМОК-КРЫС

Установлено, что антигистаминный препарат лоратадин при пероральном введении в течение 20 дней беременности в дозах 1 мг/кг и 4,8 мг/кг массы тела у беременных самок не вызывает эмбриотоксического эффекта.

Ключевые слова: лоратадин, эмбриотоксический эффект.

A. Galushka, jun.research., T. Zozulyak, PhD., A.Kuzminov, jun.research.,

O.Grishka, jun.research., I.Pazderska, jun.research

Central Research Laboratory of Industrial Toxicology and laboratoriya National Lviv Medical University Danila Galickogo, Lviv

EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF LORATADINE PREGNANT FEMALE RATS

It was found that loratadine doesn't cause an embryotoxic effect for pregnant female rats, when it administered orally in doses 1 mg/kg and 4,8 mg/kg within 20 days of pregnancy.

Key words: loratadine, embryotoxic effect.