
СПІВЗАСНОВНИКИ

Національна академія медичних наук України •
Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України» •
Державне підприємство «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України» •
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фармакологів України»

ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ PHARMACOLOGY AND DRUG TOXICOLOGY

Науково-практичне видання

Журнал заснований у серпні 2007 р.

Виходить 1 раз на 2 місяці

№ 4–5(50)/2016

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ

- Бухтіарова Т. А., Губський Ю. І.* «Ліки-сироти» на основі нових молекулярних субстанцій, схвалені FDA у 2011–2015 роках (аналітичний огляд) 3
- Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г.* Вінборон: перший український гастропротектор – агоніст ванілоїдних рецепторів (TRPV1) 20

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЇ

- Каврайський Д. П., Штриголь С. Ю., Цивунін В. В., Георгіянц В. А.* Гостра токсичність та ефективність 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*D*]піридин-4-ону на моделі пентилентетразолового кіндлінгу в мишей 30
- Мироненко С. І., Піняжко О. Р., Лесик Р. Б.* Вплив оригінальних похідних 4-тіазолідинону: Les-1205 та Les-2658, леветирацетаму та діазепаму на поведінку умовно-рефлекторного активного уникнення в шурів 35
- Сліпченко Т. Д., Штриголь С. Ю., Кудіна О. В., Таран А. В., Рубан О. А.* Порівняльне доклінічне дослідження психотропних властивостей препаратів шоломниці байкальської 41

У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

- Білай І. М., Цис О. В., Михайлюк Є. О., Коваленко С. І., Шабельник К. П.* Дослідження актопротекторної активності похідних 1,2,4-триазолу в експерименті 50
- Дринь Д. О., Мельник М. І., Соловйов А. І., Прилуцький Ю. І., Жолос О. В.* Вуглецеві наночастинки як новітні блокатори мускаринових катіонних струмів у міоцитах тонкого кишечника 55
- Кононенко А. Г., Кравченко В. М.* Вплив спиртової настойки листеця ряски малої на морфофункціональний стан щитоподібної залози за експериментального гіпотиреозу 62
-

<i>Нагорна О. О., Горчакова Н. О., Бєленічев І. Ф., Чекман І. С.</i> Дія ірбесартану, квінаприлу, ангіоліну та їхніх комбінацій на систему оксиду азоту в міокарді щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією	70
<i>Павлов С. В., Левченко К. В.</i> Цитопротективні ефекти селективних модуляторів естрогенових рецепторів за умов гіпоксії кардіоміоцитів <i>in vitro</i>	78
<i>Фалюш О. А., Полякова Л. І., Сачинська О. В., Резніков О. Г.</i> Зміни епітеліально-стромального співвідношення у трансплантатах раку передміхурової залози людини при застосуванні наночастинок золота	84
РОЗРОБКА НОВИХ МЕТОДИЧНИХ ПРИЙОМІВ	
<i>Кравець Д. С., Лук'янчук В. Д.</i> Новий методичний підхід до оцінки впливу ліків на кінетику вільнорадикальних реакцій у біосубстратах	90
ДОСЛІДЖЕННЯ МОЛОДИХ УЧЕНИХ	
<i>Садогурська К. В.</i> До питання безпечності нанохрому цитрату за умов повторного введення	95
ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИКИ, ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ, ФАРМАКОЕКОНОМІКИ	
<i>Савіна Н. О., Кузнецова О. М., Черемєнко А. М., Брицун В. М., Останіна Н. В.</i> Дослідження кількісного вмісту та супровідних домішок цефепіму методом ВЕРХ	101
ОСОБИСТОСТІ	
До ювілею члена-кореспондента НАН і НАМН України, професора, доктора медичних наук, лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки Івана Сергійовича Чекмана	108
СОДЕРЖАНИЕ	111
CONTENT	112

Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк

Вінборон: перший український гастропротектор – агоніст ванілоїдних рецепторів (TRPV1)

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Ключові слова: Вінборон, ванілоїдні рецептори, капсаїцин, гастропротекція

Відомо, що провідну роль у формуванні кислотно-пептичного фактора шлунка відіграє утворення соляної (хлористоводневої – HCl) кислоти. Активність факторів агресії шлункового соку забезпечує як реалізацію функції перетравлення, так і ускладнює процеси репарації в слизовій оболонці шлунка (СОШ). Саме тому в 1946 році американський професор хірургії Leonor Dagsted з метою зниження кислотності шлункового соку впровадив у широку клінічну практику денервацію HCl-продукуючих парієтальних гранулоцитів шляхом виконання ваготомії – пересічення гілок блукаючого нерва (*n. vagus*) [1–3].

Поява препаратів, які здатні знижувати секреторну активність шлунка (H₂-гістаміноблокаторів та інгібіторів протонної помпи (ІПП)), дозволила скоротити, а в 1993 році й зовсім відмовитися від виконання ваготомії [2]. Проте клінічні спостереження останніх десятиліть продемонстрували низку недоліків антисекреторних препаратів. Так, H₂-гістаміноблокатори поступаються за ефективністю ІПП, а тривала гіпоацидність шлункового соку, яка виникає на тлі регулярного застосування ІПП, як і зниження кислотності шлункового соку з будь-якої причини, призводить до розвитку мальабсорбції певних речовин з подальшим дефіцитом їх (вітамін В₁₂, Fe²⁺, Mg²⁺, Ca²⁺), прогресування остеопорозу, гіпергастринемії, надмірного бактеріального росту та ін. Дисбактеріоз у свою чергу сприяє розвитку запального процесу в СОШ і товстій кишці, ознаками якого є порушення балансу між про- та протизапальними цитокінами, розвиток нітритно-оксидативного стресу та деградація колаге-

нових і неколагенових білків слизу з подальшим руйнуванням слизового бар'єра та, як наслідок, порушення резистентності та зниження інтенсивності регенераторних процесів [2, 4, 5].

Наведені дані та результати детальних досліджень регуляторних біомеханізмів підтримки структурно-функціонального гомеостазу СОШ спонукають до пошуку нових підходів до гастропротективної терапії.

У цьому аспекті привертають увагу підтверджені імуногістохімічними методами результати досліджень з нейрофізіології аферентних закінчень щодо наявності в складі первинних аферентів значної кількості нейропептидів (аргінін-вазопресин, вазоактивний інтестинальний поліпептид, гастрин-релізінг пептид, галанін, дінорфін, кальцитонін – ген споріднений пептид, кортикотропін-релізінг фактор, лей-енкефалін, мет-тирозил-лізин, нейрокінін А, нейропептид К, окситоцин, релізінг-фактор гормону росту, соматостатин, субстанція Р, фактор росту нервів, холецистокінін, еледозин та ін.), які здатні рухатися не тільки доцентрово, а й антидромно, та накопичуватись у везикулах чутливих нервових терміналей [6, 7]. Крім того, зазначені нейропептиди здатні виділятися екзоцитозом при стимуляції чутливих терміналей різноманітними хімічними та фізичними факторами, що спонукає до цілеспрямованого пошуку хімічно-активних речовин, спроможних регулювати ці процеси [6, 8].

Відомо, що іннервацію шлунково-кишкового тракту забезпечують дві мережі нервових волокон: мієнтеричне (міжм'язове, Ауєрбахівське) та підслизове (Мейснерівське) сплетення. Разом вони утворюють ентеричну нервову систему [9]. Така система в людини містить понад 100 млн сенсорних нейронів, інтер- та мотонейронів, тобто,

більше, ніж є в цілому спинному мозку, тому найліпше розглядати її як «переміщену» частину центральної нервової системи (ЦНС), яка відповідає за регулювання функцій травного тракту [9].

Нервові сплетення шлунка майже на 90–100 % представлені синаптичними закінченнями преангіліонарних волокон *n. vagus* [7, 10]. Концепція «ефекторної функції» аферентних закінчень та відомості про наявність у певної частини чутливих терміналей *n. vagus* (10–30 %) везикул, які містять нейропептиди: субстанція P (SP), кальцитонін-ген споріднений пептид (CGRP), нейрокінін А (НКА), дозволяє розглядати модуляцію активності аферентних закінчень як перспективний підхід до гастропротективної терапії [11].

У 1967 році венгерський фізіолог Jancso N. та співавт. встановили, що серед іритантів, які діють на первинні аференти, тільки активний компонент червоного гострого перцю (*Capsicum frutescens*) – капсаїцин та споріднені йому ванілоїди залежно від дози здатні крім гострого збудження викликати тривалу рефрактерність (десенситизацію) [8]. Десенситизуюча дія ванілоїдів та розгалужена система чутливих аферентів обумовили перевірене часом терапевтичне зовнішнє застосування екстракту червоного гострого перцю капсаїцину (0,025–0,250 %) у лікуванні постгерпетичної невралгії, діабетичної нейропатії, невралгії трійчастого нерва, ревматоїдного артрити, гострого первинного ідіопатичного полірадикулоневриту (синдром Гійена – Барре) [6, 12].

За даними літератури, капсаїцин взаємодіє зі специфічними рецепторами плазматичної мембрани С та Аδ (дельта) – нервових волокон, що належать до ноцицептивної аферентної системи [9, 13].

Немієлінізовані С-волокна з діаметром 0,4–1,2 мкм проводять нервовий імпульс (0,5–2,0 м/с) від хеморецепторів до вегетативних нейронів бічних рогів (синаптичний відділ нервової системи), що забезпечує відчуття хронічного нелокалізованого болю. Тонкі Аδ мієлінізовані волокна, що мають діаметр 2–5 мкм, забезпечують більш

швидке (12–30 м/с) проведення нервового імпульсу від механо- та терморецепторів до мотонейронів передніх рогів спинного мозку, чим забезпечують відчуття гострого локалізованого болю [9, 13].

Зданість цих рецепторів зв'язуватися з гомованіл-заміщеними лігандами та селективно модулювати локальну «ефекторну функцію» первинних аферентів стала передумовою появи в літературі їхнього визначення як ванілоїдних рецепторів (vanilloid receptor – VR1). VR1 належать до суперсімейства TRP (transient receptor potential) катіонних каналів та утворюють у сукупності одне з шести суперсімейств – TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) [12].

TRPV1 локалізуються на чутливих нейронах системи *n. vagus* та трійчастого нерва (*n. trigeminus*), у симпатичних нервових сплетеннях кишківника, сечового міхура, у деяких структурах ЦНС (corpus striatum, гіпокамп, ядра мозочка), а також епітеліоцитах кишківника та сечового міхура та ін. [14–16].

Новатором досліджень у галузі нейрогастроентерології, спрямованих на встановлення ролі нейропептидів (CGRP, SP, NP-Y) у регуляції моторики та функціонуванні сенсорних нейронів шлунково-кишкового тракту, став професор Грацького медичного університету (м. Грац, Австрія) P. Holzer [17].

Привертають увагу фундаментальні дослідження біомеханізмів гастропротекторної активності агоністів ванілоїдних рецепторів, зокрема, капсаїцину, професора Печського університету (м. Печ, Угорщина) G. Mozsik [18, 19]. У тому самому університеті в 2014 році А. Domotor представив виконану під керівництвом проф. G. Mozsik дисертацію, у якій були викладені результати імуногістохімічних досліджень, що підтвердили вивільнення аферентними волокнами шлунково-кишкового тракту нейропептидів (CGRP, SP) у відповідь на стимулюючий вплив капсаїцину [20].

Сьогодні регуляція функціональної активності та чутливості TRPV1 є об'єктом інтенсивних досліджень. До неспецифічних активаторів TRPV1

належать: дія термічного фактора (t від +43,0 до +52,0 °C), ацидоз ($pH < 6$), алкалоз ($pH > 8$), іонний дисбаланс, зміна трансмембранного потенціалу та ін. [21, 22]. До специфічних активаторів належать: 1) компоненти спецій (переважно пекучих): капсаїцин (червоний гострий перець («chilli») – *Capsicum frutescens* (16 млн одиниць пекучості за шкалою Сквіла (ОШС), гінгерол, зінгерон (імбир – *Zingiber officinal*, куркума – *Curcuma* – 16 тис. ОШС), ізотіоціанати (хрін звичайний – *Armoracia rusticana*, гірчиця – *Sinapis*, васабі (японський хрін) – *Eutrema japonicum*), алліцин (часник – *Allium sativum*) та ін.; 2) природні токсини: резінеферотоксин (молочай смолоносний – *Euphorbia resinifera*; 16 млрд ОШС), тиніатоксин (молочай Пуассона – *Euphorbia poissonii*; 5,3 млрд ОШС), ванілотоксини – DkTx (отрута тигрового тарантула *Tiger tarantula*), VaTx (отрута тарантула «Тринідадський шеврон» – *Trinidad chevron tarantula*; до 2 млн ОШС) та ін.; 3) ендегенні та екзогенні сполуки: анандамід (етаноламід арахідонової кислоти), H_2S , N-арахідоніламінофенол (метаболіт парацетамолу), лейкотрієн B_4 , $CuSO_4$, $FeSO_4$, кислоти ($pH < 6$) та ін. [22, 23].

Особливе місце серед ендегенних активаторів VR1 посідають N-арахідонілетаноламід та деякі продукти ліпоксигеназних перетворень арахідонової кислоти, зокрема, анандамід (арахідонілетаноламід), деградація якого веде до утворення арахідонової кислоти – субстрату біосинтезу ейкозаноїдів [14]. Це зумовлює активацію TRPV1 при розвитку запалення будь-якої етіології [24].

За даними E. Distrutti та співавт. (2006 р.), ендегенний газотрансміттер H_2S , який генерується в ентеричній нервовій системі, здатен активувати TRPV1 рецептори сенсорних нервових закінчень, призводить до інтенсифікації секреції хлоридів та моторної функції кишківника. Проте десенситизація ванілоїдних рецепторів у культурі субмукозних гангліонарних клітин товстої кишки людини шляхом перфузування розчинами капсаїцину (10 мкмоль/л) або капсаїцину (10 мкмоль/л) призво-

дить до нівелювання TRPV1-міметичної дії екзогенного донора гідроген сульфиду – NaHS (0,2–2,5 ммоль/л) [25].

Варто зазначити, що активація рилізину нейропептидів з капсаїцин-чутливих ноцицептивних терміналей може здійснюватися не тільки без ініціації больового сигналу (доцентрового потенціалу дії), але навіть без деполаризації цих терміналей (Maggi C. A., 1995; Donnerer J., Amann R., 1990) що, певно, пов'язане з прямою дією ванілоїдів на неселективні катіонні канали або іонів водню на кислотно-чутливі іонні канали [6].

Натепер одним з провідних напрямів світової фармакології є дослідження модулаторів активності TRPV1, а саме, активно вивчаються вплив агоністів та антагоністів (капсазепін, рутеній червоний та ін.) TRPV1 на функціональний стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ноцицептивної аферентації та ін. [26].

Так, за даним літературних джерел, вітчизняними науковцями професором О. С. Заячківською і професором М. Р. Гжегоцьким (м. Львів) та співавт. були проведені дослідження значення ванілоїдної аферентації в ендегенній стрес-лімітуючій системі органів травлення. Було встановлено, що капсаїцинова денервація за умов кислотно-пепсинового цитолізу підсилювала прояви функціональної неспроможності епітеліального бар'єра та виснажувала компенсаторні механізми ендотеліальної ланки вазорегулювання на 30 %, зумовлюючи порушення обмінно-трофічних процесів і локального забезпечення важливими факторами, які детермінують виразкозагоєння [27].

Z. Helyes та співавт. (2004 р.) на моделі ад'ювантного артриту в щурів довели, що ванілоїдна десенситизація превентивним підшкірним введенням резінеферотоксину (200 мг/кг) спричинює інгібування екзоцитозу з первинних аферентів соматостатину. Це призводить до виснаження контррегуляторних механізмів пригнічення запалення – нівелюється здатність соматостатину інгібувати вивільнення прозапальних нейропептидів та модулювати активність імунної системи [28].

На особливу увагу заслуговують дослідження, спрямовані на пошук нової генерації лікарських засобів (ЛЗ) з гастропротективною дією серед агоністів VR1. Так, вже була доведена клінічна ефективність застосування амтолметину гуацилу (АМГ) як модифікованого нестероїдного протизапальної дією [29, 30]. АМГ представляє собою вдосконалену молекулу добре відомого на Заході «традиційного» НПЗЗ толметину. Толметин використовується в клінічній практиці понад 40 років. Це надійний анагетик з виразними протизапальними властивостями, що довів добрий терапевтичний потенціал як при купуванні гострого болю, так і при лікуванні хронічних ревматичних захворювань. Вельми показово, що в США толметин зареєстрований для використання в педіатричній практиці у дітей з 2-річного віку [29]. Модифікація толметину шляхом додавання амінокислоти валіну призвела до суттєвої зміни його фармакологічних властивостей. Особливістю новоствореного ЛЗ є його взаємодія з TRPV1 СОШ (до потрапляння в системний кровообіг), що супроводжується індукцією каскаду біохімічних перетворень, які активують NO-синтази, знижують стимулювану продукцію HCl, пригнічують перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) та ін., що вдало нівелює побічні ефекти нестероїдного антифлогістика. Проте вплив АМГ на проліферативну активність епітеліоцитів СОШ досі не досліджувався [30–32].

У 2006 р. K. Fakusima та співавт. опублікували серію робіт, присвячених дослідженню простагландин (P_g)-опосередкованої дії інноваційного H₂-гістаміноблокатора лафутидину, зумовлену активацією TRPV1. На моделі HCl/етанол (60,0 % етанол у 150 ммоль/л HCl) та індометацин-індукованої гастропатії було показано зниження площі ураження СОШ на тлі введення лафутидину (10 мг/кг) подібно до ефекту введення капсаїцину (10 мг/кг) [33]. S. Horie та співавт. у 2004 році провели порівняння гастропротективної дії лафутидину (1, 3, 10 мг/кг) та фамотидину (1, 3, 10 мг/кг) та показали, що H₂-гіста-

міноблокатор з TRPV1-міметичною дією лафутидин (АТХ: А02ВА08) у дозі 10 мг/кг втричі ефективніше зменшував площу HCl-індукованих ушкоджень СОШ порівняно з фамотидином у тій самій дозі. Також була показана здатність антагоністів VR1 – рутенію червоного (2,4 мг/кг) та капсазепіну (25 мг/кг) нівелювати захисні властивості капсаїцину (2,5 мг/кг), [6]-гінгеролу (10 мг/кг) та лафутидину (10 мг/кг) на моделі 0,6 N (моль) HCl-індукованого ураження СОШ [33–35].

A. Osama, O. Shakim та співавт. (2013 р.) експериментально встановили, що водний екстракт (300 мг/кг) червоного перцю (*Capsicum frutescens*) здатен зменшувати площу ушкоджень СОШ у щурів, викликану застосуванням аспірину (200 мг/кг) на 71,1 %; призводить до зниження об'єму шлункового соку на 50,7 % та підвищення рН на 21,8 % відносно аспірину [36].

Зважаючи на широке застосування аспірину в кардіологічній практиці, варто зазначити, що капсаїцин не тільки не послаблює антиагрегантні властивості аспірину, а й здатен інгібувати АДФ-індуковану (10 ммоль/л) агрегацію тромбоцитів [18, 37].

У дослідженнях J. K. Kang та співавт. (1995 р.) тривале (4 тижні) превентивне доповнення раціону щурів подрібненим перцем чілі (200 мг/10 г сухого корму) призводило до зменшення двічі площі уражень СОШ через 60 хв після внутрішньошлункового введення 2,0 мл 100 % етанолу та становило відповідно 21,4 та 45,9 % поверхні слизової. Внутрішньошлункове введення щурам капсаїцину (2 мг/кг) за 30 хв до введення 100 % етанолу призводить до зменшення площі ураження СОШ на 37,0 % відносно групи щурів, які отримували виключно етанол [38].

Аналогічні результати були опубліковані O. C. Заячківською та співавт. (2005 р.), які встановили, що внутрішньошлункове введення щурам капсаїцину (0,5 мг/кг) у 8 разів зменшувало площу ураження СОШ, індукованого 100 % етанолом [27].

S. S. Zaghlood та співавт. (2015 р.) довели, що двотижневе внутрішньо-

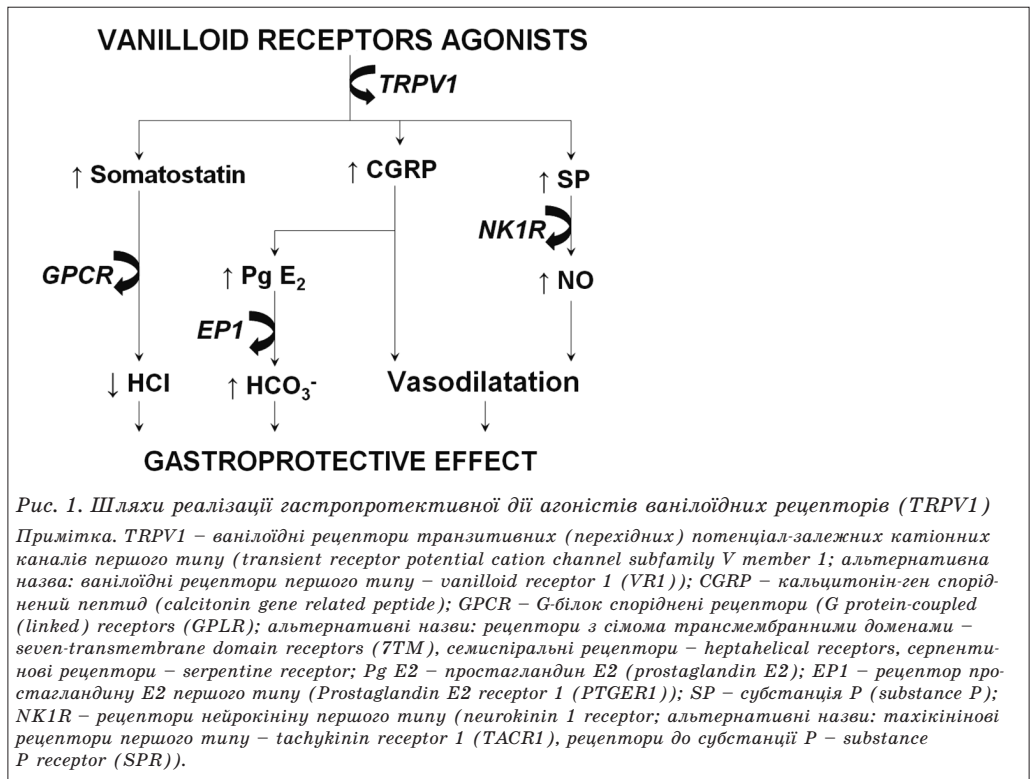
шлункове введення екстракту імбиру (100 мг/кг/добу) призводило до зменшення площі виразкових дефектів СОШ, індукованих одноразовим внутрішньошлунковим введенням індометацину (20 мг/кг), утричі та зростання концентрації NO у гомогенатах шлунка на 26,8 % [39].

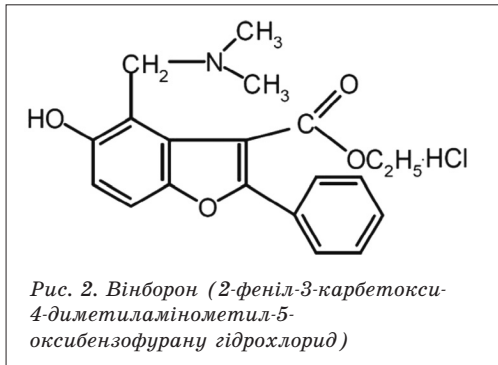
Реалізація гастропротективної дії агоністів TRPV1 (рис. 1) ґрунтується на екзоцитозі з С-аферентів нейропептидів (CGRP, SP, соматостатину та ін.). Соматостатин, впливаючи на G-білоксупряжені рецептори (GPCR), призводить до зниження продукції HCl у шлунку. Вивільнення CGRP викликає активацію P_g-опосередкованих механізмів захисту СОШ – підвищення продукції P_gE₂, який, взаємодіючи з рецепторами EP1, призводить до підвищення продукції HCO₃⁻. Важливим механізмом гастропротективного ефекту є індукція утворення NO під впливом CGRP та SP, яка взаємодіє з рецепторами нейрокініну першого типу (NK1R). Підвищення продукції NO викликає розширення судин та покращання трофіки СОШ [20, 22, 40, 41].

Зважаючи на механізми гастропротективної дії агоністів TRPV1 (підвищення утворення NO, зниження утворення HCl та підвищення продукції HCO₃⁻), постає питання дослідження ефективності їхнього застосування в лікуванні та профілактиці розвитку гастропатії, індукованої НПЗЗ [18, 22, 29].

Як гастропротектор з можливим TRPV1-опосередкованим механізмом дії привертає увагу новий вітчизняний ЛЗ з політропними фармакологічними ефектами Вінборон (рис. 2, виробник – ПАТ «НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (ПАТ НВЦ «БХФЗ»), м. Київ), який за даними PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances)-прогнозу взаємозв'язку «молекулярна структура–активність» вірогідно може виступати агоністом ванілоїдних (TRPV1) рецепторів (P_a = 0,490; P_i = 0,008) [42].

Згідно з даними літератури, Вінборон здатен знижувати продукцію HCl у шлунку, що призводить до підвищення рН та зниження загальної кислотності. У попередніх дослідженнях на моделі ібупрофен-індукованої гастропатії, яка призводила до гіперацид-





ності шлункового соку, нами було встановлено, що порівняно з монотерапією ібупрофеном кислотність шлункового соку в щурів з ад'ювантним артритом при комбінованому застосуванні ібупрофену в дозах 73 і 218 мг/кг та Вінборону (11 мг/кг) знизилася на 8,4 та 16,7 % відповідно [43].

В експериментах на щурах доведено, що під впливом Вінборону рубцювання «ацетатних» виразок шлунка та ДПК, на відміну від ранітидину, завершується шляхом реституції СОШ без ознак запальної реакції в кінці лікування. За умов експериментальної індометацинової гастропатії в щурів Вінборон послаблює прояви ульцерогенності, співставляючись за ефективністю з ранітидином та омепразолом за величиною зазначеного ефекту [44].

Противираzkова дія Вінборону чітко проявилася за клінічних умов. Включення Вінборону (40 мг тричі на добу) до комплексної (ранітидин+де-нол+амоксицилін+метронідазол) терапії амбулаторних хворих на виразкову хворобу сприяло посиленню ступеня лікувального ефекту, що проявлялося, у першу чергу, більшим послабленням больового та диспепсичного синдромів. Разом з цим, на тлі застосування Вінборону прискорювалися зворотний розвиток запальної реакції, рубцювання виразок та підвищувалася якість загоювання виразкового дефекту: наприкінці курсу лікування в СОШ та ДПК у 47,0 та 43,0 % пацієнтів відповідно не виявлялися ознаки запальної реакції та на 42,0 % збільшилася кількість хворих, у яких виразка зарубцювалась у вигляді «білого» рубця [44].

Наказом МОЗ України від 1 вересня 2014 року № 665 «Про державну реє-

страцію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів» (Додаток 2) Вінборон дозволений до застосування в клініці, як спазмолітик з місцевоанастезуючим ефектом при дисфункції жовчного міхура та сфінктера Одді (гіпокінетичний та гіпертонічний типи), холециститах, жовчнокам'яній хворобі, синдромі подразненого кишечника, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки з болями спастичного характеру, у складі комплексного лікування порушень мозкового кровообігу, а також при хронічній вінцевій недостатності, яка протікає з нападами стенокардії. Препарат можна призначати також хворим з порушенням функціонального стану печінки, оскільки йому притаманна гепатопротекторна дія.

Висновки

Наведені вище дані експериментальних досліджень та клінічних спостережень про гастропротективну дію Вінборону при виразковій хворобі та НПЗЗ-індукованих гастропатіях, результати PASS-прогнозу щодо взаємодії Вінборону з ванілоїдними рецепторами вказують на можливий TRPV1-опосередкований механізм реалізації гастропротективної активності вітчизняного лікарського засобу.

Беручи до уваги розгалуженість капсаїцин-чутливих нервових закінчень ентеричної нервової системи та доведену високу спазмолітичну активність, можна зробити висновок, що Вінборон має перспективи широкого клінічного застосування в лікуванні гастроентерологічної патології.

Перспективою подальших пошуків є імуногістохімічні дослідження функціонального стану TRPV1 СОШ щурів на тлі двотижневого внутрішньошлункового введення Вінборону (11 мг/кг) та доповнення раціону щурів екстрактом гострого червоного однолітнього перцю (*Capsicum annuum L.*) сорту «Український гіркий», який за даними Ю. О. Бойко та співавт. (2014 р.) містить у своєму складі капсаїцин [45].

1. Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в историческом аспекте / В. И. Совакин, Л. М. Смирнова, Г. Р. Бикбаева [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2012. – № 6 (8). – С. 62–67.
2. Антоненко А. В. Особливості виникнення і прогнозування та підвищення ефективності лікування гастропатій, спричинених прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, у хворих на остеоартроз : дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.02. «Внутрішні хвороби» / Антоніна Володимирівна Антоненко; НМУ ім. О. О. Богомольня. – Київ, 2016. – 188 с.
3. Szabo I. L. Cellular energetical actions of «chemical» and «surgical» vagotomy in gastrointestinal mucosal damage and protection: similarities, differences and significance for brain-gut function / I. L. Szabo, J. Czimmer, G. Mozsik // Curr. Neuropharmacol. – 2016. – V. 14, № 8. – DOI: 10.2174/1570159X14666160719121725
4. Kroupa R. Risk of long-term antisecretory treatment / R. Kroupa, J. Dolina // Vnitr Lek. – 2010. – V. 56, Issue 2. – P. 115–119.
5. Ito T. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B₁₂, iron, and magnesium / T. Ito, R. T. Jensen // Current Gastroenterology Reports. – 2010 – № 12 (6). – P. 448–457. – DOI:10.1007/s11894-010-0141-0
6. Поленов С. А. Эффекторная функция афферентных нейронов / С. А. Поленов // Приложение № 14 к Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии «Материалы XVI сессии Академической школы-семинара имени А. М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 44–51.
7. Хропычева Р. П. Периферические механизмы вагусной регуляции секреции кислоты, пепсиногена и бикарбонатов в желудке : дисс. на соискание учен. степени канд. биол. наук. : спец. 03.00.13 «Физиология» / Раиса Петровна Хропычева; Институт физиологии им. И.П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2006. – 107 с.
8. Jancso N. Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin / N. Jancso, A. Jancso-Gabor, J. Szolcsanyi // Br. J. Pharmacol. Chemother. – 1967. – 31 (1). – P. 138–51. – DOI: 10.1111/j.1476-5381.1967.tb01984.x
9. Ганонг В. Ф. Физиология людини: Підручник; переклад з англ. : Наук. ред. перекладу М. Гжегоцький, В. Шевчук, О. Заячківська. – Львів : БаК, 2002. – 784 с.
10. Capsaicin-resistant vagal afferent fibers in the rat gastrointestinal tract: anatomical identification and functional integrity / H. R. Berthoud, L. M. Patterson, A. E. Willing [et al.] // Brain Res. – 1997. – № 746. – P. 195–206.
11. Золотарев В. А. Капсаицин-чувствительные афференты блуждающего нерва / В. А. Золотарев, А. Д. Ноздрачев // Российский физиол. журнал. – 2001. – № 87 (2). – С. 182–204.
12. Sharma S. K. Mechanisms and clinical uses of capsaicin / S. K. Sharma, A. S. Vij, M. Sharma // European Journal of Pharmacology. – 2013. – № 720 (1–3). – P. 55–62. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.10.053
13. Geppetti P. Neurogenic Inflammation / Pierangelo Geppetti, Peter Holzer // Pub. by CRC Press Inc., U.S. – London, 1996. – 338 p.
14. Миронов Н. Ю. Ванилоидные рецепторы: структура, участие в регулировании функций организма, фармакология, терапевтический потенциал / Н. Ю. Миронов, В. В. Чурюканов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 5. – С. 55–69.
15. Holzer P. Neural emergency system in the stomach / P. Holzer // Gastroenterology. – 1998. – № 114. – P. 823–839. – DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70597-9
16. Geppetti P. Activation and sensitisation of the vanilloid receptor: role in gastrointestinal inflammation and function / P. Geppetti, M. Trevisani // British Journal of Pharmacology. – 2004. – № 141. – P. 1313–1320. – DOI: 10.1038/sj.bjp.0705768
17. Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides / P. Holzer // Neuroscience. – 1988. – № 24. – P. 739–768. – DOI: 10.1016/0306-4522(88)90064-4
18. Capsaicin – sensitive neural afferentation and the gastrointestinal tract: from bench to bedside / ed. by G. Mozsik, Omar M. E. Abdel-Salam and Koji Takeuchi. – Publisher: InTech, Croatia, 2014. – 320 p.
19. Mozsik G. Capsaicin as a new orally applicable gastroprotective and therapeutic drug alone or in combination in human healthy subjects and in patients / G. Mozsik // Prog. Drug. Res. – 2014. – № 68. – P. 209–258. – DOI: 10.1007/978-3-0348-0828-6_9
20. Domotor A. Capsaicin-sensitive afferentation and human gastrointestinal tract : Doctoral (Ph.D) Dissertation. – Science of Pharmacology Doctoral School “Optimalisation of drug”; Pecs, 2014. – 66 p.
21. The importance of TRPV1-sensitisation factors for the development of neuropathic pain / N. Malek, A. Pajak, N. Kolosowska [et al.] // Molecular and Cellular Neuroscience. – 2015. – № 65. – P. 1–10. – DOI: 10.1016/j.mcn.2015.02.001
22. Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system / P. Holzer // Pharmacol. Ther. – 2011. – № 131 (1). – P. 142–170. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.006

23. Romac J. Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) / J. Romac, R. A. Liddle // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. – 2012. – V. 1. – doi: 10.3998/panc.2012.11 – DOI: 10.1016/S0006-8993(96)01222-X
24. Role of sensory nerves in gastroprotective effect of anandamide in rats / Z. Warzecha, A. Dembinski, P. Ceranowicz [et al.] // *Journal of physiology and pharmacology*. – 2011. – № 62 (2). – P. 207–217.
25. Hydrogen sulfide is a novel prosecretory neuromodulator in the Guinea-pig and human colon / R. Schicho, D. Krueger, F. Zeller [et al.] // *Gastroenterology* – 2006. – № 131. – P. 1542–1552. – DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.035
26. Frias B. Capsaicin, nociception and pain / B. Frias, A. Merighi // *Molecules*. – 2016. – № 21 (6) / 797. – P. 1–33. – DOI:10.3390/molecules21060797
27. Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts / O. S. Zayachkivska, S. J. Konturek, D. Drozdowicz [et al.] // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2005. – V. 56, № 1. – P. 219 – 231.
28. Antiinflammatory and analgesic effects of somatostatin released from capsaicin-sensitive sensory nerve terminals in a Freund's adjuvant-induced chronic arthritis model in the rat / Z. Helyes, A. Szabo, J. Nemeth [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2004. – V. 5, № 5. – P. 1677–1685. – DOI: 10.1002/art.20184
29. Каратеев А. Е. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов : амтолметин гуацил / А. Е. Каратеев // *Современная ревматология*. – 2014. – № 2. – С. 83–89.
30. Яременко О. Б. Нові можливості підвищення безпеки лікування нестероїдними протизапальними препаратами: у фокусі захист шлунково-кишкового тракту, нирок та суглобів / О. Б. Яременко, Г. М. Микитенко // *Здоров'я України*. – 2016. – № 2. – С. 56–58.
31. Amolmetin: a reappraisal of NSAID with gastroprotection / A. Garg, A. Shoeb, L. Subramanya Moodahadu [et al.] // *Hindawi Publishing Corporation. Arthritis*. – 2016. – V. 2016. – Article ID 7103705. – P. 1–5. – DOI: 10.1155/2016/7103705
32. Safety of amolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis / Z. Jajic, K. Nekam, E. Koo [et al.] // *Gastrointestinal Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2005. – V. 23. – № 6. – P. 809–818.
33. Gastroprotective action of lafutidine mediated by capsaicin-sensitive afferent neurons without interaction with TRPV1 and involvement of endogenous prostaglandins / K. Fukushima, Y. Aoi, S. Kato [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – № 12 (19). – P. 3031–3037.
34. Protective role of vanilloid receptor type 1 in HCL-induced gastric mucosal lesions in rats / S. Horie, H. Yamamoto, G. J. Michael [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology* – 2004. – № 4. – P. 303–312. – DOI: 10.1080/00365520103008647
35. Effects of vanilloid receptor agonists and antagonists on gastric antral ulcers in rats / H. Yamamoto, S. Horie, M. Uchida [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2001. – № 432. – P. 203– 210. – DOI: 10.1016/S0014-2999(01)01481-9
36. Efficacy of capsicum frutescens in curing the peptic ulcer / Osama A. Shaikh Omar, Hassan M. Bukhari, Naser A. ElSawy [et al.] // *International Journal of Pure and Applied Sciences and Technology*. – 2013. – № 15 (1). – P. 43–54.
37. Inhibition of platelet aggregation by vanilloid-like agents is not mediated by transient receptor potential vanilloid-1 channels or cannabinoid receptors / S. Almaghrabi, D. Geraghty, K. Ahuja [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2016. – № 43 (6). – P. 606–611. – DOI: 10.1111/1440-1681.12569
38. Effect of capsaicin and chilli on ethanol induced gastric mucosal injury in the rat / J. Y. Kang, C. H. Teng, A. Wee [et al.] // *Gut*. – 1995. – № 36 (5). – P. 664–669. – DOI: 10.1136/gut.36.5.664
39. Protective effects of ginger and marshmallow extracts on indomethacin-induced peptic ulcer in rats / Sameh S. Zaghloul, Basim A. Shehata1, Ali A. Abo-Seif [et al.] // *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. – 2015. – V. 6, № 2. – P. 421–428. – DOI: 10.4103/0976-9668.160026
40. Calcitonin gene-related peptide released by capsaicin suppresses myoelectrical activity of gastric smooth muscle / S. Mizuguchi, T. Ohno Y. Hattori, K. Kamata [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – № 20 (4). – P. 611–618. – DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03764.x
41. Role of capsaicin sensitive afferent nerves in different models of gastric inflammation in rats / M. Larauchea, P. M. Antona, G. Peirob [et al.] // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. – 2004. – № 110. – P. 89– 97. – DOI: 10.1016/j.autneu.2003.11.003
42. Hladkykh F. V. Experimental substantiation of effectively administration of vinboron for analgesic activity increase of ibuprofen / F. V. Hladkykh, N. H. Stepaniuk // *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. – 2016. – № 3. – P. 1–5.
43. Hladkykh F. V. The study of the gastric secretion in rats with adjuvant arthritis against the application of ibuprofen and its combination with vinboron / F. V. Hladkykh, N. H. Stepaniuk // *Pharmacology and Drug Toxicology*. – 2016. – № 3 (49). – P. 34–40.
44. Степанюк Н. Г. Ефективність вінборону при еразивно-виразкових ушкодженнях гастродуоденальної зони : дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук; спеціальність «Клінічна фармакологія» / Наталія Георгіївна Степанюк; ВДМУ ім. М. І. Пирогова. – Київ, 2002. – 184 с.
45. Определение содержания капсаицина в разных сортах *Capsicum annuum* и изучение противовоспалительной активности его спиртовых экстрактов / Ю. А. Бойко, И. А. Кравченко, Р. Б. Богомольный [и др.] // *Химия растительного сырья*. – 2014. – № 3. – С. 303–308.

Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк

Винборон: перший український гастропротектор – агоніст ванілоїдних рецепторів (TRPV1)

Концепція «ефекторної функції» аферентних закінчень та відомості про наявність у певної частини чутливих терміналей *n. vagus* везикул, які містять нейропептиди, такі як субстанція Р (SP), кальцитонін-ген споріднений пептид (CGRP) та інші, дозволяє розглядати модуляцію активності аферентних закінчень як перспективний підхід до гастропротективної терапії. Рецептори, які здатні зв'язуватися з гомованіл-заміщеними лігандами (ванілоїдами) та селективно модулювати локальну «ефекторну функцію» первинних аферентів отримали назву ванілоїдні (капсаїцинові) рецептори (vanilloid receptor). Вони належать до суперсімейства TRP (transient receptor potential) катіонних каналів та утворюють у сукупності одне з шести суперсімейств – TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1).

Аналіз результатів досліджень закордонних та вітчизняних науковців, спрямованих на вивчення впливу модуляторів активності TRPV1 на функціональний стан шлунково-кишкового тракту, показав, що агоністи ванілоїдних рецепторів (зокрема, активні компоненти пекучих спецій – капсаїцин, гінгерол, зінгерол, ізотіоціонати та ін.) мають виразну гастропротективну дію. Так активація TRPV1 призводить до екзоцитозу з С-аферентів нейропептидів (CGRP, SP, NKA, соматостатину та ін.). Соматостатин, впливаючи на G-білокспряжені рецептори (GPCR), призводить до зниження продукції HCl у шлунку. Вивільнення CGRP викликає активацію P_g-опосередкованих механізмів захисту слизової оболонки шлунка – підвищення продукції P_gE₂, який, взаємодіючи з рецепторами EP1, призводить до підвищення продукції HCO₃⁻. Важливим механізмом гастропротективного ефекту є індукція утворення NO під впливом CGRP та SP, яка взаємодіє з рецепторами нейрокініну першого типу (NK1R). Підвищення продукції NO викликає розширення судин та покращання трофіки слизової оболонки шлунка.

Натомість, застосування антагоністів ванілоїдних рецепторів (капсазепіну, рутенію червоного та ін.) чи моделювання ванілоїдної десенситизації призводить до зниження захисних властивостей слизової оболонки шлунка.

Особливу увагу привертає новий вітчизняний лікарський засіб Винборон, який за даними експериментальних досліджень та клінічних спостережень ефективності при виразковій хворобі та НПЗЗ-індукованих гастропатіях, результатами PASS-прогнозу взаємодії з TRPV1 виступає агоністом ванілоїдних рецепторів та має TRPV1-опосередковану гастропротективну дію.

Ключові слова: Винборон, ванілоїдні рецептори, капсаїцин, гастропротекція

Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк

Винборон: первый украинский гастропротектор – агонист ванилоидных рецепторов (TRPV1)

Концепция «эффекторной функции» аферентных окончаний и сведения о наличии у определенной части чувствительных терминалей *n. vagus* везикул, содержащих нейропептиды, такие как субстанция Р (SP), кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP) и др., позволяет рассматривать модуляцию активности аферентных окончаний как перспективный подход к гастропротективной терапии. Рецепторы, которые способны связываться с гомованил-замещенными лигандами (ванилоидами) и селективно модулировать локальную «эффекторную функцию» первичных аферентов, получили название ванилоидные (капсаициновые) рецепторы (vanilloid receptor). Они принадлежат к суперсемейству TRP (transient receptor potential) катийонных каналов и образуют в совокупности одно из шести суперсемейств – TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1).

Анализ результатов исследований зарубежных и отечественных ученых, направленных на изучение влияния модуляторов активности TRPV1 на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, показал, что агонисты ванилоидных рецепторов (в частности активные компоненты жгучих специй – капсаицин, гингерол, зингерол, изотиоционаты и др.) обладают выраженным гастропротективным действием. Активация TRPV1 приводит к экзоцитозу из С-аферентов нейропептидов (CGRP, SP, NKA, соматостатина и др.). Соматостатин, влияя на G-протеин-сопряженные рецепторы (GPCR), приводит к снижению продукции HCl в желудке. Высвобождение CGRP вызывает активацию P_g-опосредованных механизмов защиты слизистой оболочки желудка – повышение продукции P_gE₂, который, взаимодействуя с рецепторами EP1, приводит к повышению продукции HCO₃⁻. Важным механизмом гастропротективного эффекта является индукция образования NO под влиянием CGRP и SP, которая взаимодействует с рецепторами нейрокинина первого типа (NK1R). Повышение продукции NO вызывает расширение сосудов и улучшение трофики слизистой оболочки желудка.

В свою очередь, применение антагонистов ванилоидных рецепторов (капсазепина, рутенія красного и др.) или моделирование ванилоидной десенситизации приводит к снижению защитных свойств слизистой оболочки желудка.

Особое внимание привлекает новый отечественный препарат Винборон, который по данным экспериментальных исследований и клинических наблюдений эффективен при язвенной болезни и НПВП-индуцированных гастродуоденопатиях, согласно результатам PASS-прогноза взаимодействия с TRPV1 является агонистом ванилоидных рецепторов и обладает TRPV1-опосредованным гастропротективным действием.

Ключевые слова: Винборон, ванилоидные рецепторы, капсаицин, гастропротекция

F. V. Hladkykh, N. H. Stepaniuk

Vinboron: first Ukrainian gastroprotector – agonist vanilloid receptor (TRPV1)

The concept of «effector functions» of afferent endings and information about availability in certain sensitive parts of terminals *n. vagus* vesicles that contain neuropeptides such as substance P (SP), calcitonin gene-related peptide (CGRP) et al., gives the possibility to consider modulation of the activity of afferent endings as promising approach to gastroprotective therapy. Receptors that are able to be bound up with homovanillic substituted groups (vanilloids) and selectively to modulate local «effector function» of the primary afferent called vanilloid (capsaicin) receptors. They belong to group TRP (transient receptor potential) cationic channels and create together one of six sub-families – TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1).

Analysis of studies of foreign and domestic scientists, that aim was studying the effect of modulators of the activity of TRPV1 on the functional state of the gastrointestinal tract, has shown that agonist vanilloid receptors (including active components burning spices – capsaicin, gingerol, zingerol, isothiocyanates et al.) have distinct gastroprotective action. The activation of TRPV1 leads to exocytosis of C-aferektiv neuropeptides (CGRP, SP, NKA, somatostatin, etc.). Somatostatin, acting on G-protein-coupled receptors (GPCR) reduces the HCl production in the stomach. The release of CGRP induces activation of Pg-mediated defense mechanisms of the gastric mucosa – increasing production PgE2, which interacts with receptors EP1 leads to increasing production of HCO₃⁻. An important mechanism of gastroprotective effect is the induction of NO production under the influence of CGRP and SP that interacts with first type neurokinin receptors (NK1R). Increasing production of NO causes vasodilatation and improves trophic gastric mucosa.

Instead of that, the use of vanilloid receptor antagonists (capsazepine, ruthenium red, etc.) or vanilloid modeling desensitization reduces the protective properties of gastric mucosa.

Particular attention is attracted by the new national medicine vinboron that according to experimental studies and clinical observations is effective under ulcers and NSAID-induced gastropathy, results PASS-prediction interacting with TRPV1 acts as agonist of vanilloid receptor and has TRPV1-mediated gastroprotective properties.

Key words: vinboron, vanilloid receptors, capsaicin, gastroprotector

Надійшла: 13 липня 2016 р.

Контактна особа: Гладких Федір Володимирович, лікар-інтерн, кафедра хірургії № 1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, Україна, 21018. Тел.: +38 0 97 707 25 50. Електронна пошта: fedir.hladkykh@gmail.com

CONTENT

REVIEWS

Bukhtiarova T., Gubsky Yu. «Orphan drugs» on the basis of new molecular entities approved FDA in 2011–2015 (Analytical Review).....3

Hladkykh F. V., Stepaniuk N. H. Vinboron: first Ukrainian gastroprotector – agonist vanilloid receptor (TRPV1).....20

CONTEMPORARY ASPECTS OF NEUROPHARMACOLOGY

Kavraiskyi D. P., Shtrygol' S. Yu., Tsyvunin V. V., Georgiyants V. A. Acute toxicity and efficiency of 1-(4-metoxypheyl)-5-{2-[4-(4-metoxypheyl)piperazine-1-yl]-2-oxoethyl}-1,5-dihydro-4H-pyrazole[3,4-D]pyridine-4-one on pentylenetetrazol kindling model in mice30

Myronenko S. I., Pinjazko O. R., Lesyk R. B. The influence of original 4-thiazolidinone derivatives: Les-1205 and Les-2658, levetiracetam and diazepam on behaviour conditioned reflex active avoidance in rats.....35

Slipchenko G. D., Shtrygol' S. Yu., Kudina O. V., Taran A. V., Ruban O. A. The comparative pre-clinical study of psychotropic properties of the medicines from *Scutellaria baicalensis* Georgi41

IN SCIENTIFIC LABORATORIES

Bilay I. M., Tsys O. V., Mykhailiuk E. O., Kovalenko S. I., Shabelnik K. P. Actoprotective activity of 1,2,4-triazole derivatives in experiment.....50

Dryn D., Melnyk M., Soloviev A., Prylutskyy Yu., Zholos A. Carbon nanoparticles as novel blockers of muscarinic cation currents in myocytes of the small intestine55

Kononenko A. G., Kravchenko V. N. Influence of tincture from lemna minor frond on morphofunctional state of thyroid gland in experimental hypothyroidism62

Nagornaya E. A., Belenichev I. F., Gorchakova N. A., Chekman I. S. Action of irbesartan, quinapril, angiolin and their combinations on NO system in rat myocardium with spontaneous hypertension.....70

Pavlov S. V., Levchenko K. V. Cytoprotective effects of selective modulators of estrogen receptors in hypoxia of cardiomyocytes *in vitro*78

Falyush O. A., Polyakova L. I., Sachynska O. V., Reznikov A. G. The changes of epithelial-stromal ratio in transplants of human prostate cancer under application of gold nanoparticles.....84

THE DEVELOPMENT OF NEW METHODOLOGICAL APPROACHES

Kravets D. S., Lukyanchuk V. D. New methodological approach to the assessment of drug effects on kinetics of free radical reactions in the biosubstrates.....90

INVESTIGATIONS OF YOUNG SCIENTISTS

Sadogurska K. V. To the issue of safety of nanochromium citrate under repeated administrations95

ISSUES OF PHARMACY, PHARMACEUTICAL MARKET, PHARMACOECONOMICS

Savina N. A., Kuznetsova E. M., Cheremenko A. M., Britsun V. M., Ostanina N. V. Research by HPLC method the quantitative determination and related impurities of cefepime..... 101

PERSONALITY..... 108