

Рекомендована д-м мед. наук, проф. С. М. Драговоз

УДК 615.27:638.135:638.138.1

## АКТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ “АПІТАР”

© О. Я. Міщенко, О. І. Тихонов, С. А. Гращенко, Т. К. Юдкевич,  
Є. М. Горбань\*

Національний фармацевтичний університет, Харків

\*Інститут геронтології НАМН України

**Резюме:** проведено дослідження актопротекторної активності нового комбінованого засобу “Апітар” у досліді примусового плавання щурів з навантаженням. Таблетки “Апітар” проявили актопротекторну активність на рівні 82 %, що не має достовірних відмінностей від дії препарату порівняння “Бурштинова кислота” (68 %). Встановлено, що механізмами реалізації актопротекторного ефекту таблеток “Апітар” є оптимізація енергозабезпечення за рахунок підвищення інтенсивності енергетично вигідних метаболічних процесів, підвищення вуглеводного резерву органів, посилення білоксинтетичних процесів у м’язах, виразне гальмування посиленних процесів ПОЛ клітинних мембран та підвищення антиоксидантного захисту. Вірогідно підвищуючи і рівень відновленого глутатіону і активність каталази, таблетки “Апітар” виявляють більш виражену захисну дію відносно до фізіологічної антиоксидантної системи, ніж препарат порівняння “Бурштинова кислота”, який підвищує тільки активність каталази.

**Ключові слова:** антиоксидант, актопротектор, адаптоген.

**Вступ.** Підвищення напруженості сучасного темпу життя, збільшення стресових ситуацій, погіршення екологічних умов через забруднення навколишнього середовища промисловими відходами та хімікатами, підвищення радіаційного фону – все це фактори, які знижують неспецифічну резистентність організму людини. Поряд з профілактичними гігієнічними заходами – використання, пошук та дослідження лікарських препаратів адаптогенної дії, що здатні підвищувати опірність людини до несприятливих факторів навколишнього середовища, є актуальним [2, 4, 15, 16]. Сучасна медицина має арсенал фармакологічних засобів, здатних стимулювати захисні сили організму, підвищуючи його працездатність та опірність до несприятливих факторів навколишнього середовища. Але найбільш фізіологічними вважаються засоби, які не мають побічної дії та не викликають звикання – природні адаптогени.

У цьому напрямку на кафедрі АТЛ НФаУ розроблені комбіновані таблетки “Апітар” (АП), до складу яких входять два продукти бджільництва – мед і квітковий пилок (КП) та бурштинова кислота.

Метою даної роботи було дослідження потенційних адаптогенних властивостей нового засобу.

**Методи досліджень.** Дослідження актопротекторної активності АП проводили у досліді примусового плавання [2]. До експерименту включали щурів самців масою 190-220 г. Після виз-

начення вихідної працездатності формували групи: 1-ша – тренований контроль (ТК, n=12); 2-га – піддавалася тренуванню, отримувала внутрішньошлунково за годину до плавання засіб АП у дозі 150 мг/кг (n=12) [8]; 3-тя – піддавалася тренуванню, отримувала препарат порівняння – таблетки “Бурштинова кислота” (БК, виробник ВАТ “Лубнифарм”) у дозі 46 мг/кг (перерахована з терапевтичної дози для людини за коефіцієнтом видової стійкості за Ю. Р. Риболовлевим, n=12) [7]; 4-та – нетренований контроль (НК, n=6) – не піддавалася тренуванню, отримувала питну воду, в кінці досліді піддавалася аналогічному до тренованих тварин навантаженню плаванням, 5-та – інтактний контроль (ІК, n=6). Тварини 1-3 груп через день виконували роботу, що складала 50 % від максимальної тривалості плавання. На 14-ту добу у половини щурів з 1-3 груп визначали тривалість плавання до повного стомлення (у хв) та розраховували актопротекторну активність за формулою:  $AA = (t_{mk} - t_d) / t_{mk} \times 100\%$ , де  $t_{mk}$  –

середня тривалість плавання тварин ТК;  $t_d$  – середня тривалість плавання тварин на тлі засобів. Іншій половині щурів з 1-3 груп давали навантаження протягом часу, який склав 30 % від максимального, що був визначений у першій половині щурів. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом, збирали біологічний матеріал та визначали біохімічні показники, які

характеризують стан метаболічних процесів, що забезпечують працездатність тварин: рівень глікогену [6], піровиноградну кислоту (ПВК) та сукцинатдегідрогеназу (СДГ) [5], лактат («Ольвекс-Діагностикум»), вміст білка [12]; ТБК-активні продукти (ТБК-АП), відновлений глутатіон (ВГ) та рівень каталази [1]. Отримані експериментальні дані обробляли методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета програм «Statistica 6.0». Прийнятий рівень значущості  $p < 0,05$ . Утримання тварин та всі маніпуляції з ними здійснювали згідно з санітарно-гігієнічними нормами та принципами Європейської кон-

венції з захисту лабораторних тварин з дотриманням норм GLP (Strasbourg, 1986) [10].

**Результати й обговорення.** Під впливом засобу АП відбувається вірогідне підвищення витривалості тварин до фізичного навантаження на 82 %, таблеток БК – на 68 %.

Аналіз біохімічних показників (табл.1, 2) груп НК та ІК свідчить, що лімітуючим фактором витривалості тварин НК було підвищення лактату, що призводить до розвитку ацидозу та порушення роботи циклу Кребса. Низький рівень активності СДГ (практично на рівні НК) свідчить про недосконалість роботи циклу Кребса як джере-

Таблиця 1. Результати дослідження біохімічних показників у сироватці крові щурів в умовах експерименту ( $\bar{X} \pm S_x$ )

Показники	Групи тварин				
	ІК	НК	ТК	Т+АП, 150 мг/кг	Т+БК, 46 мг/кг
у сироватці крові					
Лактат, ммоль/л	5,19±0,14	14,13±1,02 *	6,06±0,19 */**	4,75±0,65 **	5,97±0,74 **
ПВК, ммоль/л	0,078±0,002	0,039±0,004 *	0,035±0,003 */**	0,028±0,001 *	0,039±0,006 *
у гомогенаті печінки					
Глікоген, мг%	1113±103	1147±94	1294±118	1881±82 */**/**	2038±109 */**/**
СДГ, ммоль/л	0,036±0,002	0,013±0,001	0,015±0,002 *	0,027±0,002 */**/**	0,023±0,002 */**/**
у м'язах					
Білок, мг%	405,10±27,15	317,20±17,89	389,28±31,28	665,30±41,73 */**/**/**	515,86±34,43 */**/**

**Примітки:** 1) \* – відхилення вірогідне щодо значень групи інтактного контролю (ІК),  $p < 0,05$ ; 2) \*\* – відхилення вірогідне щодо значень групи нетренованого контролю (НК),  $p < 0,05$ ; 3) \*\*\* – відхилення вірогідне щодо значень групи тренуваного контролю (ТК),  $p < 0,05$ ; 4) \*\*\*\* – відхилення вірогідне щодо значень групи препарату порівняння,  $p < 0,05$ ,  $n=6$  – кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 2. Результати впливу засобів на показники ПОЛ, АОС ( $\bar{X} \pm S_x$ )

Показник	Групи тварин				
	ІК	НК	ТК	Т+АП, 150 мг/кг	Т+БК, 46 мг/кг
у сироватці крові					
Каталаза, моль/л	26,3±10,8	17,2±8,6 *	17,1±2,7 *	31,3±4,9 ***	43,1±6,0 ***
у гомогенаті печінки					
ВГ, мкмоль/г	3,68±0,15	3,14±0,09	2,84±0,04	5,07±0,49 */**/**/**	3,93±0,32
ТБК-АП, мкмоль/г	39,23±2,01	60,51±5,02 *	126,92±22,36 */**	64,103±7,02 */**	69,49±4,50 */**

**Примітки:** 1) \* – відхилення вірогідне щодо значень групи інтактного контролю (ІК),  $p < 0,05$ ; 2) \*\* – відхилення вірогідне щодо значень групи нетренованого контролю (НК),  $p < 0,05$ ; 3) \*\*\* – відхилення вірогідне щодо значень групи тренуваного контролю (ТК),  $p < 0,05$ ; 4) \*\*\*\* – відхилення вірогідне щодо значень групи препарату порівняння,  $p < 0,05$ ;  $n=6$  – кількість тварин у кожній групі.

ла енергії при посиленому навантаженні у тварин ТК. Стан системи ПОЛ/АОС (табл. 2) характеризувався значним посиленням процесів ПОЛ [9, 11] щодо тварин ІК та НК, що й стало ще одним лімітуючим фактором працездатності у тренуваних тварин. Посилення білоксинтетичних процесів, що забезпечують структурну основу адаптації, не набувало досконалого рівня, оскільки вміст білка в м'язах підвищувався, проте цей процес не набував вірогідного характеру. На тлі введення досліджуваних засобів спостерігали зниження рівня лактату: вірогідне щодо НК, що вказує на спроможність організму своєчасно його утилізувати, що можливо тільки за умов інтенсифікації аеробного шляху гліколітичних процесів. Підтвердженням активації енергетично вигідних метаболічних процесів під впливом засобів є вірогідне підвищення маркера активності циклу Кребса – СДГ в 1,8 та 1,5 раза щодо значень ТК відповідно для АП та БК. Інтенсифікація метаболічних процесів під впливом засобів відбувається на тлі збільшеного вуглеводного фонду: глікогену в печінці в 1,5-1,6 раза та підвищення білоксинтетичних процесів, про що свідчить вірогідно вищий вміст білка у м'язах у 1,7 та 1,3 раза щодо тварин ТК відповідно для АП та БК (табл. 1). Таблетки «Апітар» виявляють виразний пригнічувальний вплив на інтенсивність ПОЛ, знижуючи рівень

ТБК-АП майже в 2 рази на тлі вірогідного підвищення активності антиоксидантної системи: ВГ – в 1,8 раза та каталази в 1,83 раза, тобто блокує лімітуючий фактор працездатності – посилення ліпопероксидації (табл. 2), засіб порівняння виявив аналогічний вплив на енергозабезпечуючі процеси, проте не сприяв підвищенню ендogenous антиоксиданта ВГ.

Відомо, що КП містить цілий комплекс БАР – це амінокислоти, вітаміни, фосфоліпіди, вуглеводи; макро- та мікроелементи, фенольні сполуки. Мед відомий як найцінніший енергізувальний засіб, багатий на вміст БАР, які можуть сприяти забезпеченню його адаптогенної дії [3,14]. Бурштинова кислота є субстратом енергоутворення, викликає ще й регуляторні зміни: підсилює продукцію адреналіну і норадреналіну, тобто викликає гормонально-медіаторну активацію [13], що і приводить до посилення енергозабезпечення органів.

**Висновки.** 1. Таблетки «Апітар» виявили виразну актопротекторну активність.

2. Поєднання КП, меду та БК в таблетках «Апітар» забезпечує багатофакторний ефективний механізм реалізації актопротекторної дії: оптимізацію активності енергетично вигідних метаболічних процесів, підвищення вуглеводного резерву органів, пригнічення процесів ПОЛ та підвищення антиоксидантного захисту клітин.

## Література

1. Арутюнян А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. – СПб.: ИКФ «Ф олиант», 2000. – 104 с.
2. Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Катков В. Ф. та ін. Фармакологическая коррекция утомления. – М.: Медицина, 1984. – 207 с.
3. Генсичкий И. П. Углеводный состав пчелиного меда и вопросы стандартизации его показателей // Вопр. питания. – 1990. – №5. – С. 57-60.
4. Горчакова Н. О., Лозинский М. О., Чекман І. С. та ін. Яктон – новий перспективний вітчизняний актопротектор // Актуальні проблеми фізичної культури і спорту. – 2003. – №1. – С.183-188.
5. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 2. – С. 103-104.
6. Прохорова М. И., Тупикова З. Н. Большой практикум по углеводному и липидному обмену. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1995 – С. 53-65, 260.
7. Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР.- 1979.- Т. 247.- № 6.- С. 1513-1516.
8. Тихонов О. І., Тимченко А. Ю., Гращенкова С. А. Дослідження фармакологічної активності таблеток «Апітар» та їх мікробіологічна чистота // Вісник фар-

мації. – № 3(55). – 2008. – С. 57-59.

9. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Droge // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82. – P.47 – 95.

10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasburg, 1986. – № 123. – P. 52.

11. Free radical activity during concentration-induced injury to the extensor digitorum longus muscle of rats / A. McArdle, J. H. van der Meulem, M. Catapano [et al.] // *J. Physiol. (Lond.)*. – 1995. – Vol. 487. – P.157 – 158.

12. Lowry O.H. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N. J. Rosenbrough, A. L. Fass // *J. Biol. Chem.* – 1957.– Vol. 193, № 1. – P. 265 – 275.

13. Kondrashova M. N. Succinic acid as a physiological signal molecule. In: *Signal Molecule and Behaviour* / Kondrashova M. N. Manchester and NY: Manchester University Press. – 1991. – P. 295 – 300.

14. Minckley R. L. Origins and ecological consequences of pollen specialization among desert bees / R. L. Minckley, J. H.Cane, L. Kervin // *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2000. – Vol. 267, №1440. P. 265 – 271.

15. Panossian A. G. Adaptogenes. A historical overview and perspective / A. G. Panossian // *Natural pharmacy.* – 2003. – Vol. 7. – №.4. – P. 3 – 8.

16. Panossian A. / Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action / A. Panossian, G. Wikman, H. Wagner // *Phytomedicine*. -1999. – Vol. 6, №4. – P. 287 – 300.

## **АКТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО СРЕДСТВА “АПИТАР”**

**О. Я. Мищенко, А. И. Тихонов, С. А. Гращенко, Т. К. Юдкевич, Е. Н. Горбань \***

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

*\*Институт геронтологии НАМН Украины*

**Резюме:** проведено исследование актопротекторной активности нового комбинированного средства “Апитар” в опыте принудительного плавания крыс с нагрузкой. Таблетки “Апитар” проявили актопротекторный эффект на уровне 82 %, что статистически не отличается от активности препарата сравнения таблеток “Янтарная кислота” (68%). Установлено, что механизмами реализации актопротекторного эффекта средства “Апитар” являются оптимизация энергообеспечения за счет повышения интенсивности энергетически выгодных метаболических процессов, повышение углеводного резерва органов, усиление белоксинтетических процессов в мышцах, выраженное угнетение процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран и повышение их антиоксидантной защиты. Достоверно повышая и уровень восстановленного глутатиона и активность каталазы, таблетки “Апитар” оказывают более выраженное антиоксидантное действие, чем препарат сравнения “Янтарная кислота”, под влиянием которого повышается только активность каталазы.

**Ключевые слова:** антиоксидант, актопротектор, адаптоген.

## **ACTOPROTECTIVE ACTIVITY OF NEW COMBINING DRUG “APITAR”**

**O. Ya. Mishchenko, A. I. Tyhonov, S. A. Hrashchenkova, T. K. Yudkevych, Ye. M. Horban**

*\*National University of Pharmacy*

*\*Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine*

**Summary:** actoprotective activity of new combining drug “APITAR”, which consists of honey, bee pollen and succinic acid, in test of rats swimming with loading was conducted. The tablets “Apitar” have actoprotective effect on level 82 %, which corresponds activity (68 %) of comparative drug – tablets “Succinic acid”. The mechanisms of drug “Apitar” actoprotective effect realization are optimization of providing energy due to the increasing of energy advantageous metabolic processes intensity; increase of carbohydrate organs reserve; muscles protein synthetic processes strengthening; expressed inhibiting of lipid oxidization processes of cellular membranes and increase them antyoxoydative defence. For certain promoting the level of the recovered glutathione and catalase activity, the tablets “Apitar” render more expressed antioxidative action, than comparative preparation “Succinic acid”, under influence of which activity of catalase rises only.

**Key words:** antioxidant, actoprotector, adaptogen.