



Порівняльне вивчення специфічної активності м'яких апікаційних лікарських засобів з вінпоцетином

V. V. Gladyshev ^{1,A}, D. M. Romanina ^{1,C}, O. B. Kharapona ^{2,B}, A. V. Kurinnyi ^{1,B},
I. V. Hnitko ^{3,E}, I. O. Pukhalska ^{1,F}, S. A. Gladysheva ^{1,D}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Дніпровський державний медичний університет, Україна, ³Східноукраїнський національний університет імені Володимира Даля, м. Северодонецьк, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

У сучасній неврології основною складовою успішного лікування цереброваскулярної патології вважають фармакотерапію. Разом із тим, арсенал ефективних лікарських засобів доказової медицини в цій галузі доволі обмежений. Один із препаратів, що здійснюють ефективну вибірку корекцію мозкової перфузії, – вінпоцетин (кавінтон). Використання альтернативних шляхів всмоктування вінпоцетину (ректального та назального) в певних м'яких апікаційних лікарських формах дасть змогу істотно збільшити біодоступність лікарської речовини, знизити рівень побічних реакцій від його застосування і розширити фармакотерапевтичний арсенал вітчизняних ефективних нейропротективних препаратів. Враховуючи це, співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, реологічних і біофармацевтичних досліджень запропонували раціональні рецептури та технології двох нових м'яких апікаційних лікарських форм вінпоцетину: супозиторіїв ректальних на ліпофільній основі та крему назального на емульсійній основі – для терапії артеріальної гіпертензії II–III стадій із цереброваскулярними ускладненнями, зменшення проявів неврологічних та/або психічних симптомів при різних формах недостатності мозкового кровообігу, наслідків інсульту, транзиторної ішемічної атаки тощо.

Мета роботи – дослідження специфічної активності запропонованих інноваційних апікаційних лікарських форм вінпоцетину.

Матеріали та методи. Як об'єкт доклінічних досліджень використали назальну мазь, що містить 0,5 % вінпоцетину, на емульсійній основі та супозиторії ректальні з вінпоцетином 0,01 г на ліпофільному носії, що забезпечують оптимальне вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта. Специфічну активність розроблених лікарських форм вінпоцетину вивчали на моделі гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за типом ішемічного інсульту. Таблетки вінпоцетину (Астрафарм, Україна), які застосовують у неврологічній практиці досить ефективно і впродовж тривалого часу, використовували як препарат порівняння.

Результати. Призначення всіх досліджуваних препаратів сприяло підвищенню рухової активності. Крім цього, призначення лікарських форм вінпоцетину зменшувало розвиток когнітивно-мнестичних розладів після ГПМК. Найкращий результат зафіксували у групі тварин, які інтраназально курсом отримували вінпоцетин. У групах тварин, що одержували протягом 4 діб препарати вінпоцетину, достовірно знижувалися маркери оксидативного стресу (АФГ і КФГ). Найбільшу активність мала лікарська форма вінпоцетину, яку вводили інтраназально протягом 4 діб. Уведення лікарських форм вінпоцетину мало енерготропний вплив, що виявляли за збільшенням рівня макроергічних фосфатів. Очевидно, вінпоцетин чинить прямий позитивний вплив на трикарбонові ділянки циклу Кребса та сприяє збільшенню продукції АТФ. Найбільша енерготропна активність властива назальному крему вінпоцетину, що застосовували інтраназально протягом 4 діб.

Висновки. Доклінічними дослідженнями розроблених апікаційних м'яких лікарських засобів із вінпоцетином на моделі ГПМК за типом ішемічного інсульту експериментально підтверджено виражену нейропротективну активність ректальних супозиторіїв і назального крему з вінпоцетином. Виявили, що ефективність від терапії цими апікаційними лікарськими формами доказово перевищує таку для пероральних таблетованих засобів.

Ключові слова: порушення мозкового кровообігу, вінпоцетин, м'які апікаційні лікарські засоби, нейропротективна дія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 3(40). С. 277–282

Comparative study of the specific activity of soft application drugs with vinpocetine

V. V. Hladyshev, D. M. Romanina, O. B. Kharapona, A. V. Kurinnyi, I. V. Hnitko, I. O. Pukhalska, S. A. Hladysheva

In modern neurology, the main component of successful treatment of cerebrovascular pathology is pharmacotherapy. At the same time, the arsenal of effective medicines of evidence-based medicine in this area is quite limited. Vinpocetine (Cavinton) is one of the drugs that effectively selectively corrects cerebral perfusion. The use of alternative ways of absorption of vinpocetine (rectal and nasal) in certain soft application dosage forms will allow to significantly increase the bioavailability of the medicinal substance, reduce the level of adverse reactions from its use and expand the pharmacotherapeutic arsenal

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/264032>

UDC 615.225:615.454.1].015.154
DOI: [10.14739/2409-2932.2022.3.264032](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.264032)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (3), 277–282

Key words: violation of cerebral blood flow, circulation, vinpocetine, soft application drugs, neuroprotective effect.

*E-mail: gladishevvv@gmail.com

Received: 19.08.2022 // Revised: 06.09.2022 // Accepted: 09.09.2022

of domestic effective neuroprotective drugs. Taking into account the above, the employees of the Department of Medicines Technology of Zaporizhzhia State Medical University, on the basis of complex physical-chemical, pharmacotechnological, rheological and biopharmaceutical research, proposed rational formulations and technologies of two new soft application dosage forms of vinpocetine – rectal suppositories on a lipophilic basis and nasal cream on an emulsion basis for the therapy of arterial hypertension of II–III stages with cerebrovascular complications, reduction of the manifestation of neurological and/or mental symptoms in various forms of cerebral blood circulation insufficiency, consequences of a stroke, transient ischemic attack, etc.

The aim of the work is to study the specific activity of the proposed innovative application dosage forms of vinpocetine.

Materials and methods. Nasal ointment containing 0.5 % vinpocetine on an emulsion basis and rectal suppositories with vinpocetine 0.01 g on a lipophilic carrier were used as the object of preclinical studies, which ensure optimal release of the active pharmaceutical ingredient. The study of the specific activity of the developed medicinal forms of vinpocetine was carried out on a model of acute cerebrovascular accident of the type of ischemic stroke. Vinpocetin tablets (Astrapharm, Ukraine), which are used in neurological practice quite effectively and over a long period of time, were used as a comparison drug.

Results. The comparative results showed that the appointment of all studied drugs led to an increase in motor activity. In addition, the administration of medicinal forms of vinpocetine reduced the development of cognitive and cognitive disorders after acute disorders of cerebral blood circulation. It was found that the highest result was shown by the group of animals that received a course of vinpocetine intranasally. In the groups of animals that received vinpocetine for 4 days, markers of oxidative stress – aldehyde phenylhydrazones and ketone phenylhydrazones – were significantly reduced. The highest activity was demonstrated by the pharmaceutical form of vinpocetin, which was used intranasally for 4 days. The introduction of dosage forms of vinpocetine exerted an energizing effect, which was expressed in an increase in the level of macroergic phosphates. Evidently, vinpocetine has a direct positive effect on the three-carbon sections of the Krebs cycle and increases the production of adenosine triphosphate (ATP). At the same time, the vinpocetine nasal cream applied intranasally for 4 days demonstrated the greatest energizing activity.

Conclusions. Preclinical studies of the developed application soft medicines with vinpocetine on the model of acute cerebrovascular accident type ischemic stroke experimentally confirmed the expressed neuroprotective activity of rectal suppositories and nasal cream with vinpocetine and it was found that the effectiveness of therapy with these application medicinal forms is demonstrably higher than that in comparison with oral tablet means.

Key words: violation of cerebral blood flow, circulation, vinpocetine, soft application drugs, neuroprotective effect.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (3), 277–282

Порушення мозкового кровообігу в більшості розвинених країн світу посідають одне з провідних місць з-поміж основних причин смертності та інвалідизації населення. В Україні інсульту належить друге місце після кардіоваскулярних захворювань, перше – як причині стійкої втрати працездатності. Незважаючи на досягнення останніх років у галузі інтенсивної терапії, неврології та фармакології, летальність від гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) залишається вкрай високою [1].

Крім того, дуже поширеними є хронічні форми цереброваскулярної патології, що реєструють в Україні як дисциркуляторну енцефалопатію. Ця патологія – результат хронічної недостатності мозкового кровообігу, що повільно прогресує, призводить до розвитку множинних дрібноосередкових некрозів мозкової тканини та спричиняє посилення порушення функцій головного мозку [2].

У сучасній неврології основною складовою успішного лікування цереброваскулярної патології вважають фармакотерапію. Разом із тим, арсенал ефективних лікарських засобів доказової медицини в цій галузі доволі обмежений. Один із препаратів, що здійснюють ефективну вибірку корекцію мозкової перфузії, – вінпоцетин (кавінтон) [3].

Відомо, що при пероральному введенні чимало фармакологічних препаратів інактивуються ферментами кишкового тракту навіть у разі використанні ліпосом, що захищають субстанцію від руйнування ферментами.

Актуальною залишається проблема хімічної модифікації лікарської речовини під час проходження через печінку (феномен «першого проходження через печінку»). Ін'єкційне введення вінпоцетину малодоступне в амбулаторних умовах, не дуже зручне та не доцільне в педіатричній практиці [4].

Використання альтернативних шляхів всмоктування вінпоцетину (ректального та назального) в певних м'яких аплікаційних

лікарських формах дасть змогу істотно збільшити біодоступність лікарської речовини, знизити рівень побічних реакцій від його застосування та розширити фармакотерапевтичний арсенал вітчизняних ефективних нейропротективних препаратів [5].

Враховуючи це, співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, реологічних і біофармацевтичних досліджень запропонували раціональні рецептури та технології двох нових м'яких аплікаційних лікарських форм вінпоцетину: супозиторіїв ректальних на ліпофільній основі та крему назального на емульсійній основі – для терапії артеріальної гіпертензії II–III стадій із цереброваскулярними ускладненнями, зменшення проявів неврологічних та/або психічних симптомів при різних формах недостатності мозкового кровообігу, наслідків інсульту, транзиторної ішемічної атаки, усіх форм судинної деменції з розладом когнітивних функцій, вертебробазиллярної недостатності внаслідок гіпоплазії та патологічної звивистості брахіоцефальних судин, затримки розумового розвитку в дітей і підлітків, вторинної глаукоми (внаслідок обтурації судин) [6].

Один з обов'язкових фрагментів доклінічного оцінювання препаратів – визначення специфічної активності, що дає змогу встановити їхню ефективність порівняно з фармакотерапевтичними засобами, які традиційно використовують у конкретному сегменті практичної охорони здоров'я, та спрогнозувати клінічну цінність запропонованих експериментальних розробок.

Мета роботи

Дослідження специфічної активності запропонованих інноваційних аплікаційних лікарських форм вінпоцетину.

Матеріали і методи дослідження

Як об'єкт доклінічних досліджень використали експериментальну назальну мазь, що містить 0,5 % вінпоцетину, на емульсійній основі та супозиторії ректальні з вінпоцетином 0,01 г на ліпофільному носії, що забезпечують оптимальну фармацевтичну доступність активного фармацевтичного інгредієнта [6,7].

Специфічну активність м'яких аплікаційних лікарських форм вінпоцетину вивчали на моделі ГПМК за типом ішемічного інсульту, який спричиняли шляхом незворотної перев'язки двох загальних сонних артерій лабораторним тваринам. Двобічну перев'язку загальних сонних артерій виконали під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг), застосувавши хірургічний доступ, шляхом виділення сонних артерій і одномоментного накладання на них шовкової лігатури [8].

Лікарські форми вінпоцетину, що досліджували, вводили за схемою: таблетки – внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда на 1 % крохмального слизу, свічки – ректально, гель – інтраназально за допомогою шприца-дозатора. Всі лікарські форми вводили лабораторним тваринам у перерахунок на субстанцію вінпоцетину 5 мг/кг один раз на добу протягом усього терміну спостереження одразу після виведення з наркозу [9].

Для оцінювання нейропротективної дії лікарських форм вінпоцетину тварин щодня оглядали, тестували на ступінь прояву неврологічного та когнітивного дефіциту.

Неврологічний дефіцит у тварин визначали за шкалою Stroke-index С. Р. McGrow [10]. Тяжкість стану визначали за сумою балів: до 3 – легкий ступінь, 3–7 балів – середній, 7 балів і вище – тяжкий. Реєстрували парези, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, положення на боці, рухливість як прояв неврологічного дефіциту оцінювали за утриманням шурів на обертовому стрижні діаметром 15 см (швидкість – 3 об./хв). Тварин тестували щодня, виставляючи суму балів:

– однобічний напівптоз – 0,5 бала;

– однобічний птоз – 1 бал;

– тремор – 0,5 бала;

– манежні рухи – 0,5 бала;

– парези кінцівок (за кожну кінцівку) – 1 бал;

– параліч кінцівок (за кожну кінцівку) – 2 бали;

– бічне положення – 3 бали;

– нездатність утриматися на обертовому стрижні (3 об./хв) протягом 4 хв – 3 бали.

Як референтний препарат використали таблетки вінпоцетину 5 мг (Астрафарм, Україна), що досить давно й ефективно застосовують у неврологічній і кардіологічній практиці.

Результати

Результати впливу лікарських форм вінпоцетину на виживаність і неврологічний дефіцит лабораторних тварин із ГПМК наведено в таблиці 1.

У таблиці 2 наведено результати орієнтовно-дослідницької активності тварин із ГПМК після призначення лікарських форм вінпоцетину.

Показники, що отримали в результаті оцінювання когнітивного дефіциту лабораторних тварин на тлі використання лікарських форм із вінпоцетином, наведено в таблиці 3.

У таблицях 4–7 наведено результати біохімічних досліджень тканин головного мозку тварин із ГПМК після використання крему назального та супозиторіїв ректальних із вінпоцетином.

Обговорення

Двобічна перев'язка загальних сонних артерій спричиняла тяжкі неврологічні зміни у тварин: паралічі, парези, птоз – із максимальними проявами на 4 добу (19,1 бала), що відповідає тяжкому ступеню неврологічної симптоматики. На 4 добу в контрольній групі вижили 30 % тварин.

Таблиця 1. Вплив лікарських форм вінпоцетину на виживаність і виникнення неврологічного дефіциту в тварин у різні терміни після ГПМК (M ± m)

| Група тварин | Середній бал за шкалою С. Р. McGrow, 4 доба | Співвідношення прооперованих тварин і тих, що вижили, на 4 добу, % |
|--|---|--|
| Інтактна (хибнооперовані) | 0 ± 0 | (7/7) 100 |
| ГПМК – контроль | 19,1 ± 1,88 ^Δ | (18/6) 30 ^Δ |
| ГПМК – крем назальний вінпоцетину | 7,79 ± 1,63 ^{Δ*} | (10/6) 60* |
| ГПМК – супозиторії ректальні вінпоцетину | 10,11 ± 2,87 ^{Δ*} | (10/5) 50* |
| ГПМК – таблетки вінпоцетину | 11,65 ± 2,65 ^{Δ*} | (10/5) 50* |

Δ: p < 0,05 щодо інтакту; *: p < 0,05 щодо контролю.

Таблиця 2. Вплив лікарських форм вінпоцетину на орієнтовно-дослідницьку активність тварин із ГПМК

| Групи тварин | Кількість горизонтальних рухів (за 3 хв) | Кількість вертикальних рухів (за 3 хв) | Кількість заглядань (за 3 хв) |
|--|--|--|-------------------------------|
| Інтактна (хибнооперовані) | 45,5 ± 2,31 | 15,20 ± 0,76 | 5,40 ± 0,76 |
| ГПМК – контроль | 10,1 ± 2,8 ^Δ | 1,30 ± 0,61 ^Δ | 0,64 ± 0,04 ^Δ |
| ГПМК – крем назальний вінпоцетину | 22,9 ± 2,8* | 6,7 ± 0,8* | 3,20 ± 0,15* |
| ГПМК – супозиторії ректальні вінпоцетину | 19,7 ± 2,7 ^{*Δ} | 4,8 ± 1,4 ^{*Δ} | 2,00 ± 0,05* |
| ГПМК – таблетки вінпоцетину | 15,1 ± 2,1 ^{*Δ} | 3,4 ± 1,1 ^{*Δ} | 1,20 ± 0,05 ^Δ |

Δ: p < 0,05 щодо інтакту; *: p < 0,05 щодо контролю.

Таблиця 3. Вплив лікарських форм вінпоцетину на збереження умовного рефлексу тварин із ГПМК

| Групи тварин | Латентний період у тесті УРПУ до навчання, с | Латентний період у тесті УРПУ через 24 год після навчання, с | Кількість дослідних тварин, % |
|--|--|--|-------------------------------|
| ГПМК – крем назальний вінпоцетину | 4,71 ± 0,63* | 44,70 ± 4,24 ^{Δ*} | 50 |
| ГПМК – супозиторії ректальні вінпоцетину | 6,15 ± 0,46 | 24,30 ± 4,48 ^{Δ*} | 25 |
| ГПМК – таблетки вінпоцетину | 6,12 ± 0,27 | 19,11 ± 3,12 ^{*Δ} | 20 |
| ГПМК – контроль | 7,11 ± 0,35 | 16,11 ± 3,24 ^Δ | 0 |
| Інтактна (хибнооперовані) | 9,88 ± 1,08 | 172,20 ± 2,76 | 100 |

Δ: p < 0,05 щодо інтакту; *: p < 0,05 щодо контролю; УРПУ: умовна реакція пасивного уникнення.

Таблиця 4. Вплив лікарських форм вінпоцетину на показники оксидативного стресу (продукти ОМБ) в мозку щурів на 5 добу ГПМК (M ± m)

| Група тварин | Продукти ОМБ, о. п./мг білка | |
|--|------------------------------|---------------------------|
| | АФГ (270 нм) | КФГ (363 нм) |
| Інтактна | 0,81 ± 0,03 | 0,58 ± 0,01 |
| ГПМК, контроль | 5,87 ± 0,11 ^Δ | 4,11 ± 0,09 ^Δ |
| ГПМК – крем назальний вінпоцетину | 4,04 ± 0,33 ^{*Δ} | 2,15 ± 0,03 ^{*Δ} |
| ГПМК – таблетки вінпоцетину | 5,12 ± 0,17 ^Δ | 3,17 ± 0,08 ^{*Δ} |
| ГПМК – супозиторії ректальні вінпоцетину | 4,55 ± 0,12 ^{*Δ} | 3,14 ± 0,08 ^{*Δ} |

Δ: p < 0,05 щодо інтакту; *: p < 0,05 щодо контролю.

Таблиця 5. Вплив лікарських форм вінпоцетину на показники антиоксидантної системи в мозку щурів на 5 добу ГПМК (M ± m)

| Група тварин | СОД, у. о./мг білка/хв | Каталаза, мкат/мг білка/хв | ГПР, мкмоль/мг білка/хв |
|--|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Інтактна | 287,4 ± 12,6 | 7,81 ± 0,71 | 77,4 ± 3,8 |
| ГПМК – контроль | 110,3 ± 18,1 ^Δ | 3,06 ± 0,46 ^Δ | 34,10 ± 3,54 ^Δ |
| ГПМК – крем назальний вінпоцетину | 197,4 ± 8,0* | 5,20 ± 0,21* | 36,00 ± 3,22 ^Δ |
| ГПМК – таблетки вінпоцетину | 143,5 ± 9,1* | 4,64 ± 0,40 ^{*Δ} | 34,10 ± 4,11 ^Δ |
| ГПМК – супозиторії ректальні вінпоцетину | 121,60 ± 7,87 ^Δ | 4,32 ± 0,31 ^{*Δ} | 32,04 ± 3,76 ^Δ |

Δ: p < 0,05 щодо інтакту; *: p < 0,05 щодо контролю.

Таблиця 6. Вплив лікарських форм вінпоцетину на утримання аденілових нуклеотидів у головному мозку тварин із ГПМК (M ± m)

| Групи тварин | АТФ, мкмоль/г тканини | АДФ, мкмоль/г тканини | АМФ, мкмоль/г тканини |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Інтактна | 2,90 ± 0,15 | 0,42 ± 0,03 | 0,14 ± 0,01 |
| ГПМК – контроль | 1,71 ± 0,05 ^Δ | 0,31 ± 0,01 ^Δ | 0,24 ± 0,03 ^Δ |
| ГПМК – крем назальний вінпоцетину | 2,00 ± 0,07 ^{*Δ} | 0,37 ± 0,01 ^{*Δ} | 0,18 ± 0,01 ^{*Δ} |
| ГПМК – супозиторії ректальні вінпоцетину | 1,93 ± 0,06 ^{*Δ} | 0,37 ± 0,02 ^{*Δ} | 0,19 ± 0,01 ^{*Δ} |
| ГПМК – таблетки вінпоцетину | 1,88 ± 0,07 ^{*Δ} | 0,35 ± 0,04 ^Δ | 0,21 ± 0,01 ^Δ |

Δ: p < 0,05 щодо інтакту; *: p < 0,05 щодо контролю.

Таблиця 7. Вплив лікарських форм вінпоцетину на показники окиснювальних процесів у головному мозку тварин із ГПМК (M ± m)

| Групи тварин | Малат, мкмоль/г тканини | Ізоцитрат, мкмоль/г тканини | Лактат, мкмоль/г тканини | СДГ, мкмоль/мг/хв |
|--|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Інтактна | 0,44 ± 0,02 | 0,46 ± 0,03 | 2,10 ± 0,10 | 6,77 ± 0,32 |
| ГПМК – контроль | 0,17 ± 0,01 ^Δ | 0,21 ± 0,01 ^Δ | 4,70 ± 0,17 ^Δ | 2,55 ± 0,10 ^Δ |
| ГПМК – крем назальний вінпоцетину | 0,34 ± 0,01* | 0,44 ± 0,01* | 2,89 ± 0,11* | 5,88 ± 0,21* |
| ГПМК – супозиторії ректальні вінпоцетину | 0,31 ± 0,02* | 0,39 ± 0,01* | 2,91 ± 0,21* | 5,12 ± 0,32* |
| ГПМК – таблетки вінпоцетину | 0,27 ± 0,02 ^{*Δ} | 0,34 ± 0,01* | 3,10 ± 0,31 ^{*Δ} | 4,63 ± 0,18 ^{*Δ} |

Δ: p < 0,05 щодо інтакту; *: p < 0,05 щодо контролю.

Введення шурам із ГПМК лікарських форм вінпоцетину 1 раз на добу протягом усього терміну спостереження мало нейропротективний ефект, що визначили за зниженням летальності та неврологічних порушень. Введення крему, таблеток і ректальних супозиторіїв вінпоцетину гальмувало розвиток неврологічного дефіциту, прискорювало відновлення неврологічного статусу та знижувало загибель тварин із двобічною перешкодою загальних сонних артерій (ішемічний інсульт), а отже можна зробити висновок про їхній нейропротективний ефект. Істотно вирізнявся інтраназальний шлях введення препарату, завдяки якому досягли майже втричі кращого запобігання виникненню неврологічної симптоматики на 4 добу експерименту, зменшення летальності на 30 % порівняно з групою нелікованих тварин. За цими показниками інтраназальне введення вінпоцетину перевершувало внутрішньошлунковий і ректальний шляхи.

Така нейропротективна дія вінпоцетину та його нових лікарських форм пояснюється через механізм вазодилатації та селективного покращення мозкового кровообігу в умовах ішемії та гіпоксії. Вазодилатаційний ефект вінпоцетину не супроводжується ефектом «обкрадання». Вінпоцетин може перерозподіляти та посилювати кровообіг до синдром-пов'язаних (пошкоджених) ділянок головного мозку без значущого «обкрадання» інтактних (здорових) ділянок. Вінпоцетин вибірково розширює судини мозку, і цей ефект може бути підґрунтям для успішного лікування судинних патологій мозку, включаючи інсульт.

Моделювання ГПМК призводило до пригнічення орієнтовно-дослідницької активності тварин. Ці зміни характеризувалися істотним зниженням кількості горизонтальних і вертикальних рухів, «заглядань». Призначення всіх препаратів, що досліджували, призводило до підвищення рухової активності. Введення лікарських форм вінпоцетину запобігало виникненню когнітивно-мнестичних розладів після ГПМК. Такий висновок зробили, виявивши посилення дослідницької активності тварин (кількість заглядань в отвори в підлозі) і збільшення латентного періоду умовної реакції пасивного уникнення (табл. 2). Найвищий результат зафіксували у групі тварин із ГПМК, яким вінпоцетин вводили курсом інтраназально.

Визначили, що ГПМК спричиняв істотні зміни окисної модифікації білка в головному мозку. Окиснювальна модифікація білкових молекул, своєю чергою, призводить до порушення здатності мембран генерувати, проводити та відтворювати нервовий імпульс, порушень рецепторних, медіаторних, секреторних і метаболічних систем нейрона, а отже до формування стійкого когнітивного дефіциту.

Введення тваринам з оклюзією загальних сонних артерій лікарських форм вінпоцетину призводило до підвищення активності каталази і супероксиддисмутаз (СОД) в головному мозку, але не мало значущого впливу на активність ГПР.

У групах тварин, які протягом 4 діб отримували препарати вінпоцетину, достовірно знижувалися маркери оксидативного стресу – АФГ і КФГ. Найбільша активність властива лікарській формі вінпоцетину, яку вводили інтраназально протягом 4 діб.

Раніше повідомляли, що вінпоцетин функціонує як потужний антиоксидант і запобігає пошкодженню клітин мозку циркулюючими радикалами жирних кислот. У цьому дослі-

дженні вперше виявили здатність вінпоцетину реактивувати антиоксидантні ферменти – СОД і каталазу. Антиоксидантні властивості вінпоцетину мають важливе значення для реалізації нейропротективного ефекту, оскільки в пацієнтів із судинними захворюваннями мозку при ішемічному пошкодженні нейронів вільні радикали відіграють провідну роль, і нейтралізація їх антиоксидантами, зокрема сполуками індолу, включаючи вінпоцетин, може мінімізувати загибель клітин.

Встановили, що моделювання ГПМК призводить до розвитку ішемічного порушення енергетичного обміну. Так, у головному мозку тварин із ГПМК порівняно з інтактною групою зареєстрували зниження рівня АТФ, аденозиндифосфату (АДФ), а також підвищення аденозинмонофосфату (АМФ). Зниження енергетичних ресурсів головного мозку відбувалося на тлі дискоординацій циклу Кребса, про що свідчить зниження малату, ізоцитрату, пригнічення активності сукцинатдегідрогенази (СДГ). Спостерігали компенсаторну активацію гліколізу, підтверджену збільшенням лактату в тканинах мозку.

Лікарським формам вінпоцетину властивий енерготропний вплив, що виявили за збільшенням рівня макроергічних фосфатів. Призначення вінпоцетину у формі свічок, гелю та таблеток сприяло зменшенню вираженості пригнічення окиснення в циклі Кребса (підвищення рівня малату й, особливо, ізоцитрату, а також збільшення активності СДГ). Очевидно, вінпоцетин має прямий позитивний вплив на трикарбоніві ділянки циклу Кребса та підвищення продукції АТФ.

Результати дослідження не суперечать відомостям інших авторів про те, що вінпоцетин активізує дефіцитний обмін речовин і збільшує енергетичну ємність мозку шляхом поліпшення утилізації глюкози, кисню і темпів синтезу АТФ. Найбільшу енерготропну активність виявили в назального крему вінпоцетину, що вводили інтраназально протягом 4 діб.

Висновки

1. На моделі ГПМК за типом ішемічного інсульту в білих шурів виявили, що аплікаційні м'які лікарські форми вінпоцетину (ректальні супозиторії 0,01 г на ліпофільній основі та назальний крем на емульсійній основі 0,5 %) мають виражену нейропротективну активність.

2. Ефективність вінпоцетину в ректальній (супозиторії) та назальній (крем) формах при експериментальній терапії гострого порушення мозкового кровообігу достовірно перевищує таку при його традиційному пероральному таблетованому використанні.

3. Дослідження, що здійснили, підтвердили високу нейропротективну активність аплікаційних лікарських форм вінпоцетину: інтраназального крему емульсійного та ректальних супозиторіїв, – що за силою специфічного ефекту переважають пероральний референс-препарат. Результати підтверджують їхню перспективність як засобів первинної нейропротекції в комплексній терапії ГПМК.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні доклінічних досліджень м'яких аплікаційних ректальної та назальної лікарських форм нейропротективної дії з вінпоцетином.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету «Дослідження біофармацевтичних, фармакокінетичних і реологічних властивостей аплікаційних лікарських форм з речовинами різної фармакологічної дії», держреєстрація № 0112U005635.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest.

Відомості про авторів:

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5935-4856](https://orcid.org/0000-0001-5935-4856)

Романіна Д. М., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3935-284X](https://orcid.org/0000-0003-3935-284X)

Харалюнова О. Б., канд. мед. наук, науковий співробітник, НДІ медико-біологічних проблем, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6854-5539](https://orcid.org/0000-0002-6854-5539)

Курінний А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8403-4504](https://orcid.org/0000-0001-8403-4504)

Гнітько І. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармації, виробництва та технологій, Східноукраїнський національний університет імені Володимира Даля, м. Северодонецьк, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0668-316X](https://orcid.org/0000-0002-0668-316X)

Пухальська І. О., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4370-6604](https://orcid.org/0000-0003-4370-6604)

Гладышева С. А., канд. фарм. наук, асистент каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4595-9445](https://orcid.org/0000-0003-4595-9445)

Information about authors:

Hladyshev V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Romanina D. M., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kharapounova O. B., PhD, Research Worker, Research Institute of Medical and Biological Problems, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Kurynnyi A. V., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hnitko I. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacy, Production and Technology, Volodymyr Dahl East Ukrainian National University, Sievierodonetsk, Ukraine.

Pukhalska I. O., PhD, Associate professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hladysheva S. A., PhD, Assistant of the Department of Pharmacy Management and Economics, and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke / X. Hu, T. M. De Silva, J. Chen, F. M. Faraci. *Circulation research*. 2017. Vol. 120, Iss. 3. P. 449-471. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308427>
- [2] Lau W. L., Huisa, B. N., Fisher M. The Cerebrovascular-Chronic Kidney Disease Connection: Perspectives and Mechanisms. *Translational Stroke Research*. 2017. Vol. 8, Iss. 1. P. 67-76. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308427>
- [3] Review on Vinpocetine / A. Dubey, N. Kumar, A. Mishra et al. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*. 2020. Vol. 11, Iss. 5. P. 6590-6597. http://www.ijplsjournal.com/issues_PDF_files/Archive-2020/May-2020/2.pdf
- [4] Vinpocetine protects against the development of experimental abdominal aortic aneurysms / C. Zhang, C. G. Hsu, A. Mohan et al.

Clinical science. 2020. Vol. 134, Iss. 22. P. 2959-2976. <https://doi.org/10.1042/CS20201057>

- [5] Кечин І. Л., Гладышев В. В., Пухальська І. О. Порівняльна фармакодинаміка каптоприлу при інтраназальному й ентэральному шляхах введення при неускладнених гіпертензивних кризах на амбулаторному етапі лікування. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 1. 103-108. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226857>
- [6] Nagornaya N. A., Gladyshev V. V., Burlaka B. S. Study of consistent properties of vinpocetine intranasal dosage form. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 5. С. 97-100. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.5.29149>
- [7] О влиянии вида носителя и поверхностно-активных веществ на высвобождаемость винпоцетина из суппозитория / Н. А. Нагорная, В. В. Гладышев, В. В. Нагорный, Б. С. Бурлака. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 2. С. 30-32.
- [8] Доклиническое изучение специфической активности потенциальных лекарственных средств первичной и вторичной нейропротекции. Методические рекомендации / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Е. А. Нагорная и др. Киев : ООО Издательство «Юстон», 2016. 82 с.
- [9] Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Ю. М. Колесник и др. Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2009. 262 с.
- [10] Стефанов А. В. Доклиническое исследования лекарственных средств (методические рекомендации). Киев : Авиценна, 2002. 586 с.

References

- [1] Hu, X., De Silva, T. M., Chen, J., & Faraci, F. M. (2017). Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circulation research*, 120(3), 449-471. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308427>
- [2] Lau, W. L., Huisa, B. N., & Fisher, M. (2017, February 1). The Cerebrovascular-Chronic Kidney Disease Connection: Perspectives and Mechanisms. *Translational Stroke Research*. Springer US. <https://doi.org/10.1007/s12975-016-0499-x>
- [3] Dubey, A., Kumar, N., Mishra, A., Singh, Y., & Tiwari, M. (2020). Review on Vinpocetine. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 11(5), 6590-6597. Retrieved from http://www.ijplsjournal.com/issues_PDF_files/Archive-2020/May-2020/2.pdf
- [4] Zhang, C., Hsu, C. G., Mohan, A., Shi, H., Li, D., & Yan, C. (2020). Vinpocetine protects against the development of experimental abdominal aortic aneurysms. *Clinical science*, 134(22), 2959-2976. <https://doi.org/10.1042/CS20201057>
- [5] Kechyn, I. L., Hladyshev, V. V., & Pukhalska, I. O. (2021). Porivnialna farmakodynamika kaptoprylu pry intranazalnomu y enteralnomu shliakhakh vvedennia pry neuskkladnenykh hipertenzynykh kryzhakh na ambulatornomu etapi likuvannia [Comparative pharmacodynamics of intranasal and enteral administration of captopril for uncomplicated hypertensive crises]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(1), 103-108. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226857>
- [6] Nagornaya, N. A., Gladyshev, V. V., & Burlaka, B. S. (2014). Study of vinpocetine intranasal dosage form consistence properties. *Zaporozhye Medical Journal*, (5), 97-100. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.5.29149>
- [7] Nagornaya, N. A., Gladyshev, V. V., Nagorniy, V. V., & Burlaka, B. S. (2013). O vliyaniy vida nositelya i poverkhnostno-aktivnykh veshchestv na vysvobozhdaemost' vintpotsetina iz suppozitoriev [About influence of the kind of the carrier and surfactants on release vinpocetin from suppositories]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 30-32. [in Russian].
- [8] Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Nagornaya, E. A., Gorchakova, N. A., Luk'yanchuk, V. D., Bukhtiyarova N. V., & Gorbachev S. V. (2016). *Doklinicheskoe izuchenie spetsificheskoi aktivnosti potentsial'nykh lekarstvennykh sredstv pervichnoi i vtorichnoi neuroproteksii* [Pre-clinical study of the specific activity of potential drugs for primary and secondary neuroprotection: guidelines]. Kiev : ООО Izdatel'stvo "Yuston". [in Russian].
- [9] Belenichev, I. F., Chernii, V. I., Kolesnik, Yu. M., Pavlov, S. V., Andronova, I. A., Abramov, A. V., Ostrovaya, T. V., Bukhtiyarova, N. V., & Kucherenko, L. I. (2009). *Ratsionalnaia neuroproteksiia* [Rational neuroprotection]. Dotetsk: Izdatel Zaslavskii A. Yu. [in Russian].
- [10] Stephanov, A. V. (2002). *Doklinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv* (metodicheskie rekomendatsii) [Preclinical studies of drugs (guidelines)]. Kiev: Avitsenna [in Russian].