

## ПОРІВНЯЛЬНА СПАЗМОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ДРОТАВЕРИНУ, ПІНАЦИДИЛУ ТА ЙОГО АНАЛОГА ФЛОКАЛІНУ

В експериментах *in vitro* на ізольованих кільцях аорти та сечового міхура щурів вивчена спазмолітична активність інгібітора фосфодіестерази дротаверину й активаторів калієвих каналів пінацидилу та флокаліну. Встановлено, що пінацидил був найбільш ефективним на попередньо скорочених фенілефріном ізольованих кільцях аорти ( $EC_{50}$   $(0,618 \pm 0,100)$   $\mu M$ ); флокалін в концентрації  $(23,30 \pm 6,63)$   $\mu M$  викликав 50 % розслаблення смужок сечового міхура, не проявляючи значної активності на судинах. Дротаверин був найбільш ефективним за умов неспецифічної констрикції ізольованих гладеньком'язових препаратів. Отримані результати доцільно враховувати при використанні зазначених препаратів у клінічній практиці.

**Ключові слова:** дротаверин, пінацидил, флокалін, міотропні спазмолітики, *in vitro*, аорта щурів, сечовий міхур щурів.

## COMPARATIVE SPASMOlyTIC ACTIVITY OF DROTAVERIN, PINACIDIL AND ITS FLUORINATED ANALOG FLOCALIN

In the *in vitro* experiences on the isolated rat aortic rings and urinary bladder strips the spasmolytic activity of the phosphodiesterase inhibitor drotaverine and the ATP-sensitive ( $K_{ATP}$ ) potassium channel openers pinacidil and flocalin were studied. It was found that the  $K_{ATP}$  potassium channel opener pinacidil was the most effective in the phenylephrine precontracted isolated rat aortic rings ( $EC_{50}$   $(0.618 \pm 0.100)$   $\mu M$ ); the flocalin caused 50% relaxation of urinary bladder strips at concentration  $(23.30 \pm 6.63)$   $\mu M$  and has no considerable effect on the vessels. The phosphodiesterase inhibitor drotaverin was the most effective at nonspecific constriction of isolated smooth muscle preparations. Our results can be taken into account when these drugs are used in clinic.

**Key words:** drotaverin, pinacidil, flocalin, myotropic spasmolytics, *in vitro*, rat aorta, rat urinary bladder.

## УДК 614.715

О. Б. Приходько, канд. фарм. наук, доц.,

Т. І. Ємець, канд. фарм. наук, доц.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ВИКИДУ ПИЛКУ РОСЛИНАМИ В «ІДЕАЛЬНИХ УМОВАХ»

Запорізький державний медичний університет

У наш час важливою проблемою є запобігання масовим загостренням алергічних реакцій, значна частина яких обумовлена рослинним пилком. Для запобігання поленовим алергіям — полінозам і бронхіальній астмі — необхідний комплекс профілактичних дій, розробка якого неможлива без дослідження закономірностей викиду пилку рослинами (палінації), тому актуальності набуває така проблема, як статистично вірогідна обробка даних багаторічних аеробіологічних спостережень. Зазвичай вона включає визначення середніх показників, які характеризують палінацію. Наприклад, у Європейській базі аероалергенного спостереження використовують такі показники [1]: старт, пік, фініш та ін.

Але при усередненні добових багаторічних показників

виникають певні труднощі, які пов'язані з тим, що кожен рік має свої особливості палінації, які не збігаються. Так, при узгаляненні не піків, що не збігаються, шляхом визначення середньоарифметичної добової концентрації пилку за декілька років неможливо оцінити максимальні показники. Також не буде відповідати дійсності і термін палінації, він буде подовжений за рахунок років, коли палінація починалася раніше і коли затримувалася.

У сучасній літературі відсутня інформація про статистичну обробку та виявлені закономірності палінації, не визначені методологічні підходи щодо встановлення взаємозв'язку між рівнем пилку в повітрі й ендегенними особливостями палінації та умовами погоди. На наш погляд, це пов'язано з неможливістю викорис-

тання стандартних підходів. Для аналізу даних багаторічних спостережень необхідно застосовувати відповідні методи статистичних досліджень, які дозволять обробити результати з подальшою можливістю використання в алергології, але таку обробку в літературі знаходимо дуже рідко.

Пауль Комтоїс проаналізував дані аеропалінологічного моніторингу за 11 років, що становило 4070 днів. Він порівняв розподіл пилку у часі з нормальним (Гауссовим) розподілом і довів, що за рахунок різких стрибків концентрації пилку реальні дані далекі від нормального розподілу. Також він наголосив на постійній асиметрії реальних показників і запропонував використовувати гамма-розподіл як такий, що краще описує динаміку концентрації пилку у повітрі [2].

Кармен Галан (зі співавторами) у 2000 р. використовувала методи статистики при аналізі добової палінації злакових, кропивоцвітів і дуба в Англії [3]. А у 2005 р. разом із Санчез Меса надрукувала результати статистичної обробки 21-річних досліджень пилку злаків і метеорологічних даних. Вони використали кластерний аналіз, за допомогою якого 21 рік спостережень був поділений на 3 частини, згідно з їх потенційним алергеним вантажем, і визначені особливості середземноморського клімату, пов'язані з погіршенням аеропалінологічної ситуації. На основі лінійного дискримінантного аналізу була побудована модель для передбачення інтенсивності сезону палінації злаків у Середземномор'ї [4].

Методи параметричної статистики при аналізі даних палінації амброзії використовували Ласло Макра в Угорщині [5]. Він аналізував ступінь відповідності отриманих даних результатам багаторічних спостережень.

На 8-му Міжнародному конгресі з аеробіології, який проходив у серпні 2006 р. в Швейцарії, була створена «Робоча група з аналізу даних», метою якої була розробка методів статистичного аналізу, у тому числі і можливе використання нормального розподілу. Результати досліджень викладені у статті «Дані не тільки в аеробіології: наскільки є нормальним нормальний розподіл?» [6]. Автори вважають, що нормальний розподіл найбільш адекватно характеризує палінацію, але має багато недоліків, тому що на палінацію впливає безліч факторів, і наводять можливі шляхи математичного моделювання палінації взагалі.

До факторів, які впливають на концентрацію пилку у повітрі, належать метеоумови, з яких найбільш значущі вітер, опади, інтенсивність сонячно-

го випромінювання, вологість і температура. Їх зміна позначається на палінації, що значно модулює її, але для прогнозування аероалергенної ситуації треба знати базові показники, тобто палінація відбувається як би в «ідеальних умовах», коли погода не впливає на концентрацію пилку. Визначившись із цим, можна вивчати, на скільки різні фактори погоди здатні її змінити.

**Метою** нашого експериментального дослідження був аналіз палінації в «ідеальних умовах». Для цього було необхідно створити постійні умови для вегетації та цвітіння рослин і визначити, як буде змінюватися концентрація пилку в їх оточенні під час цвітіння.

#### Матеріали та методи дослідження

Провести закритий експеримент майже неможливо, тому вивчали цвітіння у період, який не збігався з цвітінням рослин у природі. Для цього кущі амброзії (*Ambrosia artemisiopholia* L.) ще до цвітіння тримали у приміщенні, з них вилучали квітконосні пагони, що приводило до розгалуження та відтворення нових пагонів із квітами. Таким чином нам вдалося затримати початок цвітіння на кілька місяців. Цвітіння амброзії спостерігали з 26 грудня 2009 р. по 16 січня 2010 р. Цвітіння вільхи (*Alnus glutinosa* L.), в'язу (*Ulmus leavis* Pall.) і берези (*Betula pendula* L.) вивчали з 14 по 30 березня 2010 р. Для цього використовували живці довжиною 50–70 см із квітковими бруньками, які швидко розкрилися у теплі. Зазвичай в'яз і береза цвітуть у квітні, а вільха у нас відсутня. Рослини були ізольовані від впливу навколишніх факторів — розміщені у теплому приміщенні під витяжкою. Були створені штучні умови, які необхідні для нормальної вегетації даних рослин: температура — 22–25 °С, відносна во-

логість — 40–70 % (контролювали за допомогою психометра), довжина світлового дня — 16 год (створювали за допомогою ламп із таймером). Оновлення повітря здійснювалося за допомогою витяжки, циркуляція — за допомогою трьох вентиляторів потужністю близько 2 Вт, які створювали постійний помірний вітер навколо рослин. Дані щодо кількості пилку у повітрі визначали приладом для моніторингу [7].

Щоб запобігти впливу суб'єктивного фактора при визначенні та забезпечити рандомізацію експерименту, для нумерації препаратів використовували шифр згідно з таблицею випадкових чисел.

Для аналізу використовували можливості “MS Excel” і “Statistica 6”. Для оцінки відповідності отриманого результату нормальному розподілу використовували критерії узгодженості Колмогорова і Пірсона ( $\chi^2$ ). Критерій Колмогорова — непараметричний критерій, найчастіше використовується для порівняння розподілів, але  $\chi^2$  можна наочно представити по кожному елементу вибірки, що дасть змогу зробити висновки щодо отриманих результатів.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані дані наведені у табл. 1 (великі числа округлені). Концентрація пилку з першої до сімнадцятої доби експерименту кожного з чотирьох видів рослин наведена у послідовності: середньодобова концентрація зерен у кубометрі (пилко), нормальна концентрація, згідно з Гауссовим розподілом, тієї ж кількості пилку (норм.),  $\chi^2$  — відношення квадрата різниці «норм.» — «пилко» до «норм.». Нижній рядок — сума. У табл. 2 наведено основні характеристики отриманих розподілів. На рис. 1 концентрація пилку амброзії, вільхи, в'язу та берези наведе-

Таблиця 1

Концентрація пилку, така ж сама кількість пилку за нормальним розподілом та  $\chi^2$  амброзії, вільхи, в'яза та берези з 1-го по 17-й день експерименту

№	Амброзія			Вільха			В'яз			Береза		
	пиллок	норм.	$\chi^2$	пиллок	норм.	$\chi^2$	пиллок	норм.	$\chi^2$	пиллок	норм.	$\chi^2$
1	14	51	27,1	55	58	0,2	1	10	7,8	2	5	2,1
2	121	97	6,0	135	121	1,7	10	31	13,8	13	16	0,6
3	192	167	3,6	221	216	0,1	56	74	4,5	36	40	0,4
4	366	265	38,9	375	334	5,0	174	139	8,7	76	80	0,2
5	452	383	12,6	471	446	1,4	262	201	18,6	133	133	0,0
6	537	506	1,9	545	513	2,0	246	223	2,4	205	180	3,3
7	592	612	0,6	495	510	0,5	185	191	0,2	213	201	0,7
8	535	677	29,8	410	438	1,8	86	125	12,3	202	184	1,8
9	674	685	0,2	310	325	0,7	24	63	24,5	133	138	0,2
10	520	634	20,5	189	208	1,7	22	25	0,3	66	85	4,2
11	485	537	5,0	93	115	4,1	8	7	0,0	30	43	3,8
12	495	416	15,2	49	55	0,6	3	2	1,0	5	18	9,1
13	364	294	16,5	25	23	0,3	6	0	106	1	6	4,2
14	224	191	5,8	12	8	2,0	5	0	5892	5	2	6,6
15	117	113	0,1	8	2	12,5	5	0	5677	3	0	17,9
16	59	61	0,1	9	1	107	0	0	0,0	4	0	215
17	36	30	1,1	7	0	315	1	0	44 937	6	0	3249
$\Sigma$	5783		185	3409		457	1094		51 404	1133		3519

Таблиця 2

Характеристики отриманих розподілів

Показник	Амброзія	Вільха	В'яз	Береза
Пиллок	5783	3409	1094	1133
Середнє	8,6	6,4	5,9	7,1
Дов. інт. -95 %	8,5	6,4	5,8	6,9
Дов. інт. +95 %	8,7	6,5	6,0	7,2
Медіана	9	6	6	7
Мода	9	6	5	7
Частота моди	674	545	262	213
Квартиль нижній	6	5	5	6
Квартиль верхній	11	8	7	8
Процентиль 10	4	3	4	4
Процентиль 90	13	10	8	10
Стандартне відхилення ( $\sigma$ )	3,3	2,6	2,0	2,2
Асиметрія	0,09	0,46	1,41	0,74
Ексцес	-0,66	0,60	4,25	2,45

на послідовно у вигляді гістограми за кожну добу спостереження з поміткою помилки, яка становить 10 % (помилка вимірювання пилкоуловлювача). Графіками зазначена така ж сама кількість пилку кожного виду згідно з нормальним розподілом. На перший погляд, згідно з прийнятими критеріями, розподіл пилку не відповідає нормальному, але при порівнянні його з розподілом, який спостерігається у природі [8], бачимо, що він значно наблизився до нормально-

го. Щодо амброзії, то отриманий результат має бімодальний вигляд, що могло бути наслідком неодноточного початку цвітіння. Розподіл симетричний і з негативним ексцесом (максимальні значення нижчі, ніж очікувані), але внаслідок різниці отриманих і очікуваних даних на 4, 8, 10-й та інші дні спостереження маємо суму  $\chi^2=185$ . Для визнання того, що отриманий результат відповідає нормальному розподілу з вірогідністю 90 %, ця сума не повинна бути більше

9 при 16 ступенях свободи (17 днів — 1). Зазвичай амброзія цвіте довше, але у нашому випадку рослини почали засихати, що змусило нас припинити дослідження 16 січня. Інший результат був отриманий при цвітінні вільхи, в'яза та берези. Він більш асиметричний, із значним позитивним ексцесом. Сума  $\chi^2$  також значна, але внаслідок наявності пилку, який зустрічається поза  $3\sigma$  (стандартне відхилення), цей момент потребує обговорення та подальших досліджень. Зупинимося на цьому. Закон трьох сигм твердить, що вірогідність варіанта поза  $3\sigma$  становить 0,0027, що є дуже малою величиною, але зустріти пиллок після цвітіння можна і після часу у  $3\sigma$ . Щодо експерименту, наприклад, максимум пилку в'яза (медіана) спостерігався на 6-ту добу,  $\sigma=2$ , тобто після  $6 + 3 \cdot 2 = 12$  діб пиллок у повітрі повинен бути відсутній, але це не так. Вочевидь, є два процеси, які спричинюють асиметрію показників і модулюють із нормального гамма-розподіл. Перший — результат фізіологічних особливостей рослини. Він не може абсолютно збігатися з нормальним розподілом викиду пилку, який залежить не від математичних закономірностей, а від динаміки дозрівання у пиляках кожного виду рослини (асиметрія різних видів не збігається). Другий — результат нагромадження пилку в оточенні рослин. Імовірність упіймати пиллок до того, як він покинув пиляк, дорівнює нулю, а от імовірність упіймати пиллок у тривалий термін після цвітіння залишається високою. На наш погляд, розглядати їх потрібно окремо для кожного виду рослин. При аналізі розподілу у межах  $\pm 2\sigma$ , у випадку ранньоквітучих рослин показники значно наближаються до нормального розподілу. Так, у берези при аналізі тільки 13 днів: 1115 зерен,  $\sigma=1,98$ ,  $\chi^2=5,65$ ,  $p = 0,99$ .

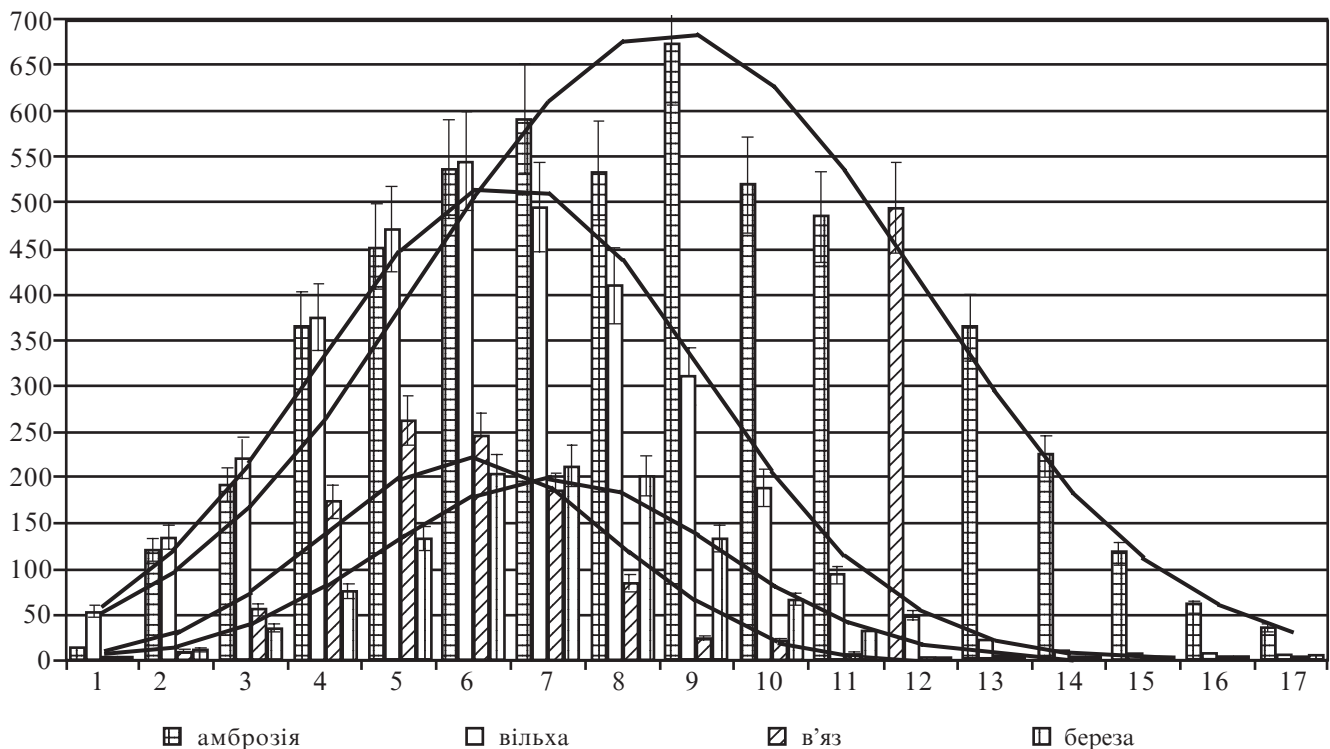


Рис. 1. Середньодобова концентрація пилку (зерен на кубометр повітря) і нормальний розподіл тієї ж кількості пилку за днями експерименту

## Висновки

За відсутності змін оточуючих факторів палінація наближається до нормального розподілу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *European aeroallergen network* [Електронний ресурс] Режим доступу : <http://www.univie.ac.at/ean/index.html>
2. Comtois P. The gamma distribution as the true aerobiological probability density function (PDF) / P. Comtois // *Aerobiologia*. – 2000. – Vol. 16, N 2. – P. 171–176.
3. Comparison of two pollen counting methods of slides from a hirst type volumetric trap / P. Cariñanos, J. Embertin, C. Galán, E. Dominguez-Vilches // *Aerobiologia*. – 2000. – Vol. 16, N 3/4. – P. 339–346.
4. Sánchez M. The use of discriminant analysis and neural networks to forecast the severity of the Poaceae pollen season in a region with a typical Mediterranean climate / J. A. Sánchez Mesa, C. Galán, C. Hervás // *International Journal of Biometeorology*. – 2005. – Vol. 49, N 6. – P. 355–362.
5. The history and impacts of airborne Ambrosia (Asteraceae) pollen in Hungary / L. Makra, M. Juhasz, R. Beczi, E. Borsos // *Grana*. – 2005. – Vol. 44. – P. 57–64.
6. Data, not only in aerobiology: how normal is the normal distribution? / E. Limpert, J. Burke, C. Galan [et al.] // *Aerobiologia*. – 2008. – Vol. 24, N 3. – P. 121–124.
7. Пат. 31216 України, МПК (2006) А01К55/00. Пристрій для визначення пилку та спор у повітрі / Приходько О. Б. // *Промислова власність*. – 2008. – Бюл. № 6.
8. Приходько А. Б. Аэроаллергический календарь и основные продуценты пыльцы Запорожья / А. Б. Приходько, Т. И. Емец, Е. Д. Кузнецова // *Довкілля та здоров'я*. – 2009. – № 4. – С. 29–33.

УДК 614.715

О. Б. Приходько, Т. І. Ємець  
ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ВИКИДУ  
ПИЛКУ РОСЛИНАМИ В «ІДЕАЛЬНИХ УМОВАХ»

Прогнозування аероалергенної ситуації для запобігання загостренням полінозів і бронхіальної астми потребує знань закономірностей викиду пилку рослинами. У роботі наведені результати вивчення викиду пилку в постійних оточуючих умовах. Показано, що за відсутності сторонніх факторів розподіл пилку в часі наближається до нормального (Гауссового).

**Ключові слова:** аеробіологія, пилок, поліноз.

UDC 614.715

О. В. Приходько, Т. І. Yemets  
INVESTIGATION OF THE LAWS OF PLANTS' POLLEN  
DISPERSION IN "IDEAL CONDITIONS"

Prevention of exacerbation of pollinosis and bronchial asthma requires prognosis of aero-allergic condition that needs knowledge of the pollen dispersion laws. The investigation of pollen dispersion is given in this reference. It's mentioned that under absence of extraneous factors approaches the pollen distribution to the normal (Gaussian) in time.

**Key words:** aerobiology, pollen, pollinosis.