Материалы III международной
научно-практической конференции

«АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ: ОТ МОЛЕКУЛЫ К ЛЕКАРСТВУ»

г. Пятигорск, 16-17 ноября 2017 г.

НОМУС ПМФИ
Не созерцаем, а преобразовываем!

Материалы III международной научно-практической конференции

«АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ: ОТ МОЛЕКУЛЫ К ЛЕКАРСТВУ»

г. Пятигорск, 16-17 ноября 2017 г.

Пятигорск,
2017 г.

УДК 615.03
ББК 52.8
А43

А43 **Актуальные аспекты экспериментальной и клинической фармакологии: от молекулы к лекарству.** Материалы III международной научно-практической конференции, г. Пятигорск 16–17 ноября 2017 г. – Пятигорск: Рекламно-информацилнное агентство на Кавминводах, 2017. – 76 с.

ISBN 978-5-89314-841-1

В сборник вошли материалы, представленные в международной научно-практической конференции «Актуальные аспекты экспериментальной и клинической фармакологии: от молекулы к лекарству», посвященные широкому кругу современных проблем фармакологии как экспериментального, так и клинического профиля (г. Пятигорск, 16-17 ноября 2017 г.).

УДК 615.03
ББК 52.8

ISBN 978-5-89314-841-1

© Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 2017
© ООО «Рекламно-информационное агентство на КМВ», 2017

СОДЕРЖАНИЕ

В.А. Батурин, А.Д. Болатчиев, Е.А. Куницина, Д.Е. Чеченева, Н.И. Кобыляцкий

ПРОБЛЕМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ СРЕДСТВАМ В РЕАНИМАЦИОННОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 6

В.А. Батурин, Ю.В. Быков, С.В. Ермаков, М.В. Батурина, Г.И. Мамцева, В.Б. Яровицкий

АУТОИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ – ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ 9

М.В. Батурина, А.В. Иванова, А.А. Царукян, А.А. Котова, В.А. Батурин

ЛАБОРАТОРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАБОТЫ ВРАЧА КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА 12

Биллель Суда

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНОНА-4 14

Т.А. Воронина, Т.С. Калинина, Н.В. Кудряшов, В.Ю. Балабаньян, В.А. Разживина, П.Л. Наплекова, В.Б. Наркевич, Р.С. Мирзоян, Т.С. Ганьшина, В.С. Кудрин

ПОИСК АНКСИОЛИТИКОВ И АНТИДЕПРЕССАНТОВ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ 18

О.Ю. Гамзелева

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ СОСТАВА С ФЛОРИДЗИНОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ РУБЦЕ 21

А.Д. Геращенко, В.В. Погорелова

ИЗУЧЕНИЕ НООТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ХИНАЗОЛИНА НА ФОНЕ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК КРЫС 24

Ф.В. Гладких, Н.Г. Степанюк, В.Е. Студент

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕТОДЫ СНИЖЕНИЯ РИСКА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ 26

А.Ю. Голованова, Г.Н. Писаренко

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ СТРЕССПРОТЕКТОРОВ У ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС 2-МЕСЯЧНОГО ВОЗРАСТА 31

А.В. Иванова, К.А. Муравьев, Л.А. Коликова, А.А. Царукян

ИЗУЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ДЕЗАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА 33

Р.А. Козыкеева, Д.И. Поздняков, А.К. Патсаев, А.В. Воронков

АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ КАЗАХСТАНА 35

С.А. Лужнова, А.В. Воронков, М.Ю. Юшин, И.П. Кодониди, Е.А. Юртаева, Н.М. Габитова, С.А. Осыченко

АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНОНА-4 И ИХ АЦИКЛИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ 37

А.С. Лысенко, А.Ф. Бандура

ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4-ОНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 41

Г.С. Маль, С.И. Кононов

ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ОТВЕТА СТАТИНОВ С УЧЕТОМ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ 43

А.В. Мамлеев, Л.В. Полякова

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТИРИЛПРОИЗВОДНОГО ОКСОПИРИМИДИНА PMS4OH НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ 46

А.А. Муругова

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ 4 ТИПА СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА 49

Н.А. Новикова, Л.М. Макарова, В.Е. Погорелый

ИЗУЧЕНИЕ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ТАУРИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНОГО ПРИ ОДНОСТОРОННЕЙ ОККЛЮЗИИ ЛЕВОЙ СОННОЙ АРТЕРИИ 52

Д.И. Поздняков, В.М. Руковицина

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ 4-ГИДРОКСИ-3,5-ДИТРЕТБУТИЛ КОРИЧНОЙ КИСЛОТЫ НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....54

М.А. Самотруева, И.Н. Тюренков, А.А. Озеров, А.А. Цибизова

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТРОПНЫХ СВОЙСТВ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ХИНАЗОЛИНА В АСПЕКТЕ «ВРЕМЯ-ЭФФЕКТ» 57

Е.В. Соколова

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТИГЛИКИРУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНОГО 1,2,4-ТРИАЗИНА – НА РАЗВИТИЕ НЕФРОПАТИИ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 60

Е.И. Хури

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРОЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4-(ОНА) НА ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ.....63

Н.Б. Шабанова, И.С. Шаталов

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4(1Н)-ОНА НА РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГООБМЕНА НА ФОНЕ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС.....66

Л.А. Яковишин, В.И. Гришковец, Е.Н. Корж

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ САПОНИНОВ С КОФЕИНОМ 70

А.Л. Ясенявская, М.А. Самотруев

ИЗУЧЕНИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СЕМАКСА В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАЦИОННОГО СТРЕССА 72

УДК: 615.33: 615.015: 611.2+616.9: 615.28: 616.4

ПРОБЛЕМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ СРЕДСТВАМ В РЕАНИМАЦИОННОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.А. Батурин[1,2], А.Д. Болатчиев[1], Е.А. Куницина[2], Д.Е. Чеченева[2], Н.И. Кобыляцкий[1]

[1] Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, 355000, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310, кафедра клинической фармакологии с курсом ДПО
E-mail: bolatalbert@gmail.com

[2] ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», 355042, Россия, Ставрополь, ул. 50 лет ВЛКСМ, 50/2

Цель исследования. Исследовать структуру возбудителей и изменение резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в реанимационных и хирургических отделениях г. Ставрополя.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие пациенты ОИТАР больниц г. Ставрополя: городской больницы №2 и городской больницы №3, а также пациенты отделения диабетической стопы городской больницы №3. Проводилось бактериологическое исследование биологических проб. Резистентность к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом (EUCAST).

Результаты и обсуждение. В ОИТАР у пациентов с нозокомиальной пневмонией обращает на себя внимание снижение доли *Pseudomonas spp.*, наметившееся в последние годы. В анализируемых медицинских организациях доля синегнойной палочки с 25-28% снизилась до 15%. При этом доля энтеробактерий, напротив, возрастала с 38% в 2000 – 2004 гг. до 44% в 2011 – 2013 гг. Увеличилась доля стафилококка с 14% в 2000 – 2004 гг. до 28% в 2011 – 2013 гг. Стали чаще выделяться штаммы *Acinetobacter spp*. Критически высокие значения резистентности у неферментирующих бактерий были обнаружены к цефоперазону – 62%, цефтазидиму – 86%, цефепиму – 62%. Резистентность к карбапенемам составляла 30%, ципрофлоксацину – 31%, офлоксацину/левофлоксацину – 24%. Наибольшей активностью по отношению к неферментирующим бактериям обладали цефоперазон/сульбактам и амикацин – 10% резистентных штаммов. Наибольшая эффективность в отношении энтеробактерий выявлена у цефоперазон/сульбактама (4% резистентных

штаммов), карбапенемов – 7%, амикацина – 10%, офлоксацина/левофлоксацина – 7%. В отношении *Staphylococcus spp.* низкую активность демонстрируют ранее вполне эффективные рифампицин (60% резистентных штаммов), ципрофлоксацин – 60% и офлоксацин/левофлоксацин – 50%, причем доля MRSA составила 63%. Резистентность к ванкомицину составила 0%. *Enterococcus faecalis*, выделявшийся у больных с госпитальными пневмониями при лечении в ОИТАР, имел удовлетворительный уровень устойчивости (порядка 25%) к аминопенициллинам (особенно защищенным – ампициллин/сульбактам). Ванкомицин обеспечивал подавление энтерококков в 100% случаев.

В отделении диабетической стопы было обследовано более 1000 человек. Среди грамположительных микроорганизмов преобладал золотистый стафилококк (*S. aureus)* – 49,2%. За последние 10 лет произошло увеличение количества *Enterococcus faecalis*. Среди грамотрицательных микроорганизмов доминировали *Enterobacteriaceae spp.* – 68,6% и *Pseudomonas aeruginosa* – 25%. Кроме того, следует отметить, что среди грамотрицательных бактерий в 7,4% случаев выделялись *Klebsiella spp.,* 6,4% случаев – *Acinetobacter baumannii.* Резистентность *S. aureus* к оксациллину и другим β-лактамам составила 42,5%, а к ванкомицину – 0%. В отношении *Enterococcus faecalis* наибольшей активностью обладали ванкомицин (0% резистентных штаммов) и ампициллин – 5,6%. Что касается резистентности *Enterobacteriaceae spp.,* то она выглядела следующим образом: цефотаксим – 63,5%, цефоперазон – 52,9%, цефоперазон/сульбактам – 3,5%, цефепим – 60%, имипенем/меропенем – 53,5%, амикацин – 24,7%, левомицетин – 76,5%, ципрофлоксацин – 51,8%, ко-тримоксазол – 69,4%. Резистентность *P. aeruginosa* выглядела следующим образом: цефоперазон – 51,3%, цефтазидим – 56,4%, цефепим – 50%. В 37,2% случаев определялась неэффективность имипенема/меропенема. Устойчивость к амикацину – до 27%. Резистентность к ципрофлоксацину достигла 47,4%. Высокую эффективность сохранял цефоперазон/сульбактам. Было выделено всего 1,3% штаммов *P. aeruginosae,* устойчивых к данному антибиотику. Устойчивость *A. baumannii* к цефоперазон/сульбактаму составила 25%, к имипенему/меропенему – 40%, ципрофлоксацину – 60%. К гентамицину были устойчивы 25%, к амикацину – 15% штаммов.

Заключение. Основываясь на полученных данных, в ОИТАР при лечении взрослых пациентов с нозокомиальной пневмонией в качестве стартового антибиотика может быть выбран либо цефоперазон/сульбактам, либо один из карбапенемов – это актуально, если предполагаемыми возбудителями являются энтеробактерии или синегнойная палочка.

Однако, если патологический процесс вызван стафилококками, существует высокая вероятность наличия MRSA (в 63% случаев). Последний является устойчивым ко всем бета-лактамным антибиотикам. В этом случае необходимо использование ванкомицина. В структуре возбудителей при синдроме диабетической стопы преобладают энтеробактерии и стафилококки. Также следует отметить, что увеличилась доля MRSA, *Enterococcus spp*., *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae spp.*, включая *Klebsiella spp., Proteus spp*. и *E. aerogenes.* Значительно возросла устойчивость микроорганизмов к цефалоспоринам и карбапенемам, а также стали выделяться штаммы *A. baumannii,* имеющие слабую чувствительность к цефалоспоринам и карбапенемам.

УДК: 615.015.4: 615.015.5

АУТОИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ – ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

В.А. Батурин[1,2], Ю.В. Быков[1], С.В. Ермаков[3], М.В. Батурина[1,2], Г.И. Мамцева[2,4], В.Б. Яровицкий[1]

[1] Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310, кафедра клинической фармакологии с курсом ДПО
E-mail: v_baturin@mail.ru

[2] ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», 355042 Россия, Ставрополь, ул. 50 лет ВЛКСМ, 50/2
[3] Ставропольская краевая клиническая больница, 355000 Россия, Ставрополь, ул. Семашко, 1

[4]ООО НПО «Иммунотэкс», 355000 Россия, Ставрополь, ул. Гражданская, 9

Цель исследования. Изучить изменение уровней аутоантител к различным белкам организма человека при проведении фармакотерапии и выявить возможность использовать эти показатели как предикторов результативности лечения.

Материалы и методы. Были разработаны диагностические тест-системы для проведения иммуноферментного анализа, позволяющие определять содержание в плазме крови уровень различных аутоантител (IgG): к белку S100, NMDA-рецепторам, дофаминовым D2 рецепторам, дофамину, общему белку миелина, ацетилхолиновым рецепторам, миозину, коллагену, мелатонину, мелатониновым рецепторам, инсулину, инсулиновым рецепторам (совместно с ООО НПО «Иммунотэкс», Ставрополь, Россия). Методика основана на иммунологической реакции между антителами в сыворотке пациентов и антигенами (использовались человеческие рекомбинантные антигены производитель Cloud-Clone Corp. США), иммобилизованными на поверхности лунок пластикового планшета «Greiner» (ФРГ), с дальнейшей детекцией образовавшегося иммунного комплекса с помощью пероксидазного конъюгата МКАТ к иммуноглобулину IgG человека. Ферментативную активность определяли по изменению окраски хромогенной смеси. Результаты анализа регистрировались при помощи фотометра вертикального сканирования при длине волны 450 нм. Нормальные показатели IgG аутоантител были

установлены при обследовании 100 здоровых доноров. Обследовано более 500 пациентов с различными заболеваниями, получавшие специфическую фармакотерапию в соответствии с диагнозом. При этом уровни аутоантител определялись до начала терапии и в ходе лечения.

Результаты и обсуждение. Оказалось, что уровни определенных аутоантител у больных были существенно повышены. При этом повышались концентрации аутоантител к тем белкам организма, которые были вовлечены в патологический процесс. Так, наблюдалось нарастание титров аутоантител к NMDA-рецепторам, дофамину и дофаминовым D2 рецепторам, а также к белку S100 у больных шизофренией, эпилепсией, паркинсонизмом. У больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения наиболее выражено увеличивались уровни антител к белку S100 и общему белку миелина. При этом степень повышения аутоантител была прямо связана с масштабами повреждения ткани мозга. У больных миастенией наблюдалось нарастание аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам и миозину. У пациентов с демиелинизирующими заболеваниями увеличивались титры аутоантител к общему белку миелина. При сахарном диабете 1 типа было обнаружено повышение концентрации аутоантител к инсулину и инсулиновым рецепторам. При этом более тяжелое течение сахарного диабета совпадало с выраженным нарастанием уровней антител и к инсулину, и к его рецепторам. У больных с преимущественным повышением аутоантител к инсулину, но не к инсулиновым рецепторам, наблюдалось более благоприятное течение сахарного диабета. Были обнаружены интересные изменения уровней аутоантител к мелатонину и к мелатониновым рецепторам у больных сахарным диабетом 1 типа. Так, минимальные средние показатели антител к мелатониновому рецептору 1А были зафиксированы у больных в состоянии компенсации. В свою очередь, максимальные средние показатели антител к мелатониновому рецептору были обнаружены у больных в состоянии тяжелой декомпенсации. Проведение специфической терапии и улучшение состояния больных совпадало с понижением уровней аутоантител. При этом при резистентной к терапии нейролептиками шизофрении снижение содержания в плазме крови аутоантител к NMDA – рецепторам не происходило. У некоторых пациентов, напротив, отмечалось нарастание титров антител и к NMDA-рецепторам и к дофамину. При демиелинизирующих заболеваниях снижение уровней аутоантител к общему белку миелина опережало развивавшееся улучшение. При слабой динамике, титры антител практически не изменялись. Важно подчеркнуть, что снижение уровней антител опережало клинические изменения и хорошо со-

гласовывалось с выраженностью позитивных изменений в состоянии больных.

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать изменение уровней аутоантител (характерных для каждого патологического процесса) в плазме крови как предиктор терапевтического действия лекарственных средств.

УДК: 615.033: 615.06

ЛАБОРАТОРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАБОТЫ ВРАЧА КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

М.В. Батурина[1,2], А.В. Иванова[1], А.А. Царукян[1,2], А.А. Котова[2], В.А. Батурин[1]

[1] Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, 355000, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310, кафедра клинической фармакологии с курсом ДПО E-mail: nimdark@mail.ru

[2] ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», 355042 Россия, Ставрополь, ул. 50 лет ВЛКСМ, 50/2

Цель исследования. Провести анализ клинической и экономической целесообразности использования ряда лабораторных методов для обеспечения работы врача клинического фармаколога.

Материалы и методы. Проведен анализ работы ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» за 20 лет работы этого лечебного учреждения в г. Ставрополе и Ставропольском крае. «Центр» располагает мощной лабораторной базой: бактериологическая лаборатория, лаборатория клинической биохимии и фармакокинетики, иммунологическая лаборатория. Все эти структуры обеспечивают лабораторное сопровождение деятельности врачей клинических фармакологов.

Результаты и обсуждение. Анализ работы «Центра» показал, что наиболее востребованными являются результаты бактериологических исследований. Учитывая возможности экспресс-диагностики, внедренной в баклаборатории «Центра», результат о чувствительности патогенных микроорганизмов выдается через 36-48 часов после забора биологического материала. Это позволяет при неэффективности стартовой антибиотикотерапии проводить рациональный подбор противомикробных средств. Проведение бактериологического обследования в стационаре позволяет сокращать сроки пребывания больных на койке в среднем на 2,7 койко-дня на одно исследование. Установлена необходимость проведения микробиологического мониторинга с регулярностью каждые 4-5 дней у больных реанимационных отделений, так как это позволяет своевременно выявлять инфицирование внутрибольничными штаммами бактерий. Хорошо себя зарекомендовали экспресс-тесты по определению чувствительности к антибиотикам *Mycoplasma pneumoni-*

ae. Выявленное нарастание резистентности этого микроорганизма к макролидным антибиотикам (более 25% штаммов), позволило повысить результативность лечения микоплазменных респираторных инфекций. При решении вопроса о дозировании противоэпилептических средств, иммуносупрессивных препаратов, дигоксина, аминогликозидных антибиотиков широко используется лекарственный терапевтический мониторинг. Анализ результатов лекарственного терапевтического мониторинга показал, что концентрация вальпроатов в крови у больных эпилепсией в 21,2% оказалась ниже терапевтического уровня, а в 15,2% выше. Концентрация в крови карбамазепина была ниже необходимой в 27% случаев. Оценка уровней дигоксина показала, что у 54% больных терапевтический диапазон не достигнут, а передозировка сердечного гликозида была выявлена в 15%. При мониторировании амикацина было выявлено, что его уровень не достигал терапевтического диапазона в 45%. Коррекция дозы циклоспорина по данным лекарственного терапевтического мониторинга потребовалась в 8,6%, а такролимуса в 16,7% случаев. Учитывая прогрессивное нарастание числа больных с лекарственной непереносимостью, востребованными в работе врача клинического фармаколога оказались иммунологические методы диагностики лекарственной аллергии. При этом чувствительность и специфичность исследований удалось повысить за счёт применения комплекса методов диагностики. Для определения препарата, вызвавшего аллергическую реакцию, применяются методы определения специфических IgE и IgG. Однако для пациентов, которые перенесли аллергические реакции на лекарства много лет назад, важно для предупреждения повторного развития лекарственной аллергии выявление сенсибилизации к конкретному лекарственному средству, которое необходимо назначить для проведения лечения. Чаще всего такая ситуация возникает при необходимости использовать местные анестетики, нестероидные противовоспалительные средства, антибактериальные препараты. В этих случаях определение специфических иммуноглобулинов не имеет смысла. Однако с успехом могут применяться тест альтерации лейкоцитов, тест с базофилами, миелопероксидазный тест и др.

Заключение. Таким образом, совершенствование лабораторной диагностики и внедрение специализированных методов обследования больных позволяют существенно повысить эффективность работы врача клинического фармаколога.

УДК 615.281.9

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНОНА-4

Биллель Суда[1,3]

Научный руководитель: зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, д-р. мед. наук, доц. А.В. Воронков[1], канд. биол. наук, ст. научн. сотр. С.А. Лужнова[2]

[1] Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии

[2]Астраханский государственный медицинский университет

[3]Университет Баджи Мохтар, медицинский факультет, г. Аннаба, Алжир.
E-mail: prohor77@mail.ru

Цель исследования. Изучить антибактериальную активность новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников в отношении представителей условно-патогенной флоры.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны мыши линий CBA и Balb/c, нелинейные белые мыши весом 18–20 грамм, в количестве 70 штук. В качестве первичного скрининга *invitro* были использованы методы абсолютных концентраций, серийных разведений, а так же метод дисков для определения чувствительности. Штаммы микроорганизмов, взятые в работу, были со множественной лекарственной резистентностью, устойчивостью к современным антибиотикам, в том числе препаратам резерва, а также библиотечные не резистентные штаммы *(Escherichia coli, Pseudomonas aueroginosa, Proteus mirabilis, Proteus rettgari, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumonia, Klebsiella oxitoca, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae).*

Все исследуемые вещества для экспериментов, производные 1,3-диазинона-4, вводились *invivo* в дозе 50 мг/кг, препараты сравнения (гентамицин –3 мг/кг, ко-тримаксазол – 250 мг/кг).В качестве моделей *invivo* были выбраны экспериментальный перитонит *(Escherichia coli)* и экспериментальный сепсис *(Staphylococcus aureus)*.

Результаты и обсуждение. Первичный скрининг производных

1,3-диазинона-4 проводили методом абсолютных концентраций, используя дозы 1024 мкг/мл и 512 мкг/мл. Данный этап исследования показал, что соединения проявляют как бактериостатическую, так и бактерицидную активность в отношении соответствующих представителей условно-патогенной флоры. По результатам первичного скрининга были отобраны наиболее активные соединения в отношении:

1) *Staphylococcus aureus* – ПЯТs3, ПЯТs4, ПЯТs5, ПЯТd12, ПЯТd14, ПЯТd15;

2) *Streptococcus pyogenes* – ПЯТd1, ПЯТd9, ПЯТd14, ПЯТs2, ПЯТs3, ПЯТs4, ПЯТs6;

3) *Escherichia coli* – ПЯТd8, ПЯТs4, ПЯТs7, ПЯТd9, ПЯТd15;

4) *Pseudomonas aeruginosa* – ПЯТs4, ПЯТs7, ПЯТd10, ПЯТs3;

5) бактерий рода *Proteus* – ПЯТs4, ПЯТd1, ПЯТs2, ПЯТs3;

6) бактерий рода *Klebsiella* – ПЯТd1, ПЯТs2, ПЯТs3, ПЯТd8, ПЯТd12.

Исследование методом серийных разведений так же позволило выявить соединения-лидеры, перспективные для дальнейшего изучения. В отношении *Staphylococcus aureus*, в том числе и митициллин-резистентных, наиболее активными оказались соединения ПЯТs3, ПЯТd12. В отношении бактерий рода *Streptococcus*, в том числе и резистентных к двум и более антибиотикам, по совокупным показателям являются соединения ПЯТs3, ПЯТs4, ПЯТs3, ПЯТd1, ПЯТd14. Стоит отметить, что вещества ПЯТd8 и ПЯТs4 обладают способностью активно подавлять рост *E.coli*, в том числе с полирезистентностью. Лидерами по подавлению роста *Pseudomonas aeruginosa* являются ПЯТd12, ПЯТs3, ПЯТs4. Кроме того, проведённые исследования показали, что наибольшую активность в отношении бактерий рода *Proteus* как высокочувствительным, так и резистентным к различным антибактериальным препаратам, по совокупным показателям проявляют соединения ПЯТd1, ПЯТs3, ПЯТs4. В отношении бактерий рода *Klebsiella* с различной степенью чувствительности к антибактериальным препаратам в качестве лидеров, способных подавлять рост штаммов в пределах допустимых концентраций, можно выделить соединение ПЯТd1, ПЯТd8, ПЯТd12.

Анализ полученных результатов первичного скрининга показал, что наиболее активными соединениями в отношении грамм «-» были вещества ПЯТs4, ПЯТd8, в отношении грамм «+» соединение ПЯТs3, превосходящие препараты сравнения дапсон, сульфадиметоксин и стрептоцид.

При исследовании активности соединений ПЯТs4, ПЯТd8 на модели экспериментального перитонита после проведённого заражения осу-

ществляли ежедневный мониторинг за внешним видом животных и их поведением. К 10-м суткам в группе, не получавшей лечения, выжило 33%, среди животных, получавших гентамицин, – 75%, при введении изучаемых соединений – 100% животных. Начиная с 3-го дня, исследования состояние мышей, которым вводили соединения ПЯТs4, ПЯТd8, заметно улучшилось: они становились более активными по сравнению с их состоянием на вторые сутки эксперимента, активизировались пищевые рефлексы. К пятым суткам наблюдали отсутствие диареи. В группе мышей, леченых гентамицином, также, но избирательно, наблюдали положительную динамику.

Всех павших животных вскрывали. При проведении аутопсии у контрольных животных выявлено: тусклость брюшины, гиперемия и отложение сгустков фибрина. Во всех отделах брюшной полости выявлялся мутный серозно-гнойный выпот. Петли кишечника были вздутыми и склеенными между собой фибрином. Данные факты свидетельствовали о состоянии выраженного перитонита. По истечении 10 суток с начала эксперимента выжившие животные были забиты. При вскрытии выживших животных в контроле фиксировали признаки перитонита, но несколько менее выраженные, чем у павших мышей. У мышей, на фоне введения гентамицина и соединений ПЯТs4 и ПЯТd8, отмечалась ярко выраженная положительная динамика.

При исследовании активности соединений на модели экспериментального сепсиса после проведённого заражения на вторые сутки состояние животных во всех экспериментальных группах ухудшалось. В контрольной группе в период со 2-го по 6-й день погибло 70% животных. Начиная с 3-го дня исследования состояние мышей, которым вводили ко-тримоксазол и соединение ПЯТs3, улучшалось. Отмечено, что при проведении посевов гомогенатов органов и периферической крови у выживших мышей, не получавших лечения, выявлен рост *Staphylococcus aureus*. В легочной ткани мышей контрольной группы заселение чашек Петри составляло 25–75%, в печени от 50% до 75%, в гомогенате селезёнки и периферической крови – неравномерный рост: от единичных колоний до интенсивного заселения. В группе сравнения (ко-тримоксазол) и у мышей, получавших соединение ПЯТs3, рост патогена не наблюдали.

Заключение. Первичный скрининг исследуемых веществ под лабораторными шифрами ПЯТd1, ПЯТs2, ПЯТs3, ПЯТs4, ПЯТs5, ПЯТs6, ПЯТs7, ПЯТd8, ПЯТd9, ПЯТd10, ПЯТd11, ПЯТd12, ЯТd13, ПЯТd14, ПЯТd15 позволил выявить активные соединения в отношении *St. aureus, St. pyogenes, E. coli, Ps. aueroginosa, P. mirabilis*, *P. vulgaris, K. Pneu-*

monia. При исследовании антибактериальной активности соединений методом серийных разведений на полирезистентных штаммах были определены вещества лидеры: ПЯTs3, и ПЯTd12 в отношении *Staphylococcus aureus;* ПЯTs3, ПЯTs4, ПЯTd1 и ПЯTd14 в отношении *Streptococcus pyogenes;* ПЯTd8, ПЯTs4 в отношении *Escherichia coli;* ПЯTs4, ПЯTs3 и ПЯTd12 в отношении *Pseudomonas aeruginosa;* ПЯTs4, ПЯTd1, ПЯTs3 в отношении бактерий рода *Proteus;* ПЯTd1, ПЯTd8, ПЯTd12 в отношении бактерий рода *Klebsiella.* Отобранные соединения превосходят по активности препараты сравнения сульфадиметоксин, стрептоцид и дапсон. На патологических моделях сепсиса и перитонита, вызванных *Escherichia coli* и *St. aureus,* применение веществ ПЯTs4, ПЯTd8 и ПЯTs3 повышали выживаемость и подавляли рост бактерий в гомогенатах органов практически на 100 %. Полученные результаты при применении исследованных соединений превосходят препараты сравнения гентамицин и ко-тримоксазол и позволяют преодолеть множественную полирезистентность.

УДК 582.576.2:581.45:743.632.7

ПОИСК АНКСИОЛИТИКОВ И АНТИДЕПРЕССАНТОВ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Т.А. Воронина, Т.С. Калинина, Н.В. Кудряшов, В.Ю. Балабаньян, В.А. Разживина, П.Л. Наплекова, В.Б. Наркевич, Р.С. Мирзоян, Т.С. Ганьшина, В.С. Кудрин

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, 125315, Балтийская ул. 8
E-mail: voroninata38@gmail.com

Расширение представлений о патогенезе тревожности, депрессии и новых молекулярных мишенях фармакологического воздействия способствовало появлению в последние годы новых направлений поиска эффективных и безопасных препаратов. В настоящее время поиски анксиолитиков и антидепрессантов ведутся среди веществ, оказывающих влияние на различные субъединицы ГАМК рецептора, транслокаторный протеин TSPO, серотониновую, пуриновую, гистаминовую, нейротрофиновую, нейропептидные (холецистокининовую, тахикининовую, кортиколибериновую, соматостатиновую и др.) системы и на другие мишени.

Регуляторные пептиды (РП) тесно связаны с эмоциональным поведением. Анксиолитическим эффектом обладает около 10, а анксиогенным – около 20 эндогенных РП. В качестве анксиолитических средств разрабатываются антагонисты холецистокининовых – ССК-4 (L-365,250, CL-988 и др) и ССК-Ар (девазепид). Завершена IIA стадия клинического изучения ГБ-115 – –ССК-А антагониста пептидной природы. Поиск новых антидепрессантов и анксиолитиков ведется среди веществ, оказывающих влияние на нейрокининовую (НК) систему (субстанция Р, нейрокинины А и В, эндокинины, хемокинины): исследуются антагонисты всех трех подтипов НК рецепторов (ланепетант, апрепетант, саредутант, осанетант и др.). Более 20 веществ, оказывающих влияние на кортикотропин-релизинг фактор, находятся на разных стадиях изучения. Антагонисты рецепторов фактора, ингибирующего высвобождение соматостатина: Sst3рец и Sst1 рец (обелины, эрголины) и аналоги нейропептида-Y изучаются как анксиолитики и антидепрессанты. В лечебной практике России применяются синтетические и полусинтетические пептидные препараты: селанк, семакс, алаптид, ноопепт. Мозгоспецифические кальций связывающие белки S-100 вовлекаются в патогенез тревоги и стресса. В лечебной практике широко применяются препараты с анк-

сиолитическим и антидепрессивным действием: тенотен, содержащий аффинно очищенные антитела к белку S-100 и комбинированный препарат диваза, содержащий аффинно очищенные антитела к белку S-100 +антитела к эндотелиальной NO-синтазе в релиз активной форме.

Система эндогенных нейростероидов (ЭНС) занимает одно из центральных мест в патогенезе заболеваний ЦНС, а инициатором процесса биосинтеза ЭНС является активация митохондриального транслокационного белка 18 кДа, (TSPO). Показано, что расстройства эмоциональной сферы сопровождаются снижением уровня аллопрегнанолона в крови и ликворе больных, а вещества, способные нарушать нейростероидогенез (финастерид, индометацин и др.), могут провоцировать развитие тревожно-депрессивных заболеваний. Установлено, что антидепрессивный эффект флуоксетина находится в зависимости от функциональной активности TSPO.

Производное пиразоло[C]- пиридина (ГИЖ-72) сочетает антидепрессивный (тесты Порсолта и Номура), анксиолитический (конфликтная ситуация, ПКЛ, открытое поле, черно-белая камера) и антикомпульсивный (тест закапывания шариков) эффекты, предотвращает поведенческий и когнитивный дефициты, вызванные непредсказуемым хроническим умеренным стрессом. Антидепрессивный эффект ГИЖ-72 сопоставим с эффектом амитриптилина и превышает эффекты флуоксетина, а по выраженности анксиолитического эффекта ГИЖ-72 превосходит диазепам. ГИЖ-72 не оказывает миорелаксантного и седативного действия, не вызывает эффекта привыкания и сохраняет анксиолитическую активность после хронического введения и отмены длительного применения. ГИЖ-72 имеет низкую токсичность (ЛД50 – 825,3 мг/кг при эффективных дозах 20 – 30 мг/кг. У ГИЖ-72 отсутствуют свойства позитивного модулятора ГАМК-А рецептора и его эффекты не зависят от функциональной активности TSPO. Механизм действия ГИЖ-72 связан с увеличением содержания 5-НТ в прилежащем ядре и гипоталамусе и влиянием на 5α-редуктазу, поскольку его антикомпульсивный эффект устраняется при ингибировании 5α-редуктазы финастеридом. Таким образом, ГИЖ-72 влияет на одно из центральных звеньев нейростероидогенеза, способствуя образованию аллопрегнанолона, оказывающему позитивное модулирующее влияние на ГАМК-А рецептор.

Среди новых производных гидразонотропана и пиперидона выявлены вещества, обладающие анксиолитической и антидепрессивной активностью: соединение ЛК-998 обладает сходным с афобазолом анксиолитическим и антикомпульсивным действием, ПИОН-935 обладает антидепрессивным эффектом, сопоставимым с эффектом амитриптилина и флуоксетина, а ЛК-933 оказывает анксиолитическое и антимигренозное действие. ЛК-933 (производное гидразонотропана) увеличивает

скорость метаболизма дофамина во фронтальной коре, а тропоксин (10 мг/кг в/б) значительно увеличивает концентрацию диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот в гипоталамусе и снижает уровень дофамина во фронтальной коре. ЛК-933, как и тропоксин, вызывает ослабление констрикторной реакции сосудов мозга, вызываемой введением селективного агониста $5HT_{2B/2C}$ рецепторов и существенно превосходит тропоксин по длительности эффекта. Преимуществом соединения ЛК-933 перед тропоксином и известными анксиолитиками является сочетание у него анксиолитического и противомигреневого действий.

В лечебной практике России применяются препараты пантогам (кальциевая соль D (+)-пантоил ГАМК) и пантогам актив (кальциевая соль D,L-гомопантотеновой кислоты), которые обладают широким спектром эффектов в эксперименте и клинике и по свойствам имеют черты сходства как с ГАМК, так и с пантотеновой кислотой. Спектр фармакологических эффектов препаратов включает антиастенический, анксиолитический, антиагрессивный, ноотропный, противогипоксический, нейропротекторный, противосудорожный, анальгетический, вегетостабилизирую-щий. Выраженность антиастенического, активизирующего и вегетотропного эффектов у пантогама актив и пантогама сопоставима, в то время как интенсивность ноотропного действия пантогама актив превосходит таковую у пантогама. В еще большей степени пантогам актив превосходит пантогам по противосудорожной активности. Механизм действия пантогама связан с наличием в его структуре ГАМК, введенной в молекулу D–пантотеновой кислоты вместо фрагмента бета-аланина, а появление качественной новизны в эффектах пантогама актива обусловлено усилением сродства к ГАМК-А и ГАМК-В рецепторам, а также появлением сродства к D2-рецепторам мозга, как и у его энантиомера с L-изоформой.

Принципиально новым подходом к модификации известных препаратов является использование нанотехнологий, которые позволяют осуществлять целенаправленную транспортную доставку препарата и улучшить его фармакодинамику и фармакокинетику. Включение феназепама в полимерную структуру полибутилцианоакрилатных наночастиц позволило качественно изменить спектр фармакологической активности препарата. Нано-феназепам обладает селективными анксиолитическим и противосудорожным эффектами, у него резко снизился седативный, амнезирующий и миорелаксантный эффекты и уменьшился риск возникновения лекарственной зависимости.

Новые представления о патогенезе и молекулярных мишенях анксиогенеза обеспечат платформу для будущего успеха в создании эффективных и безопасных анксиолитиков и антидепрессантов.

УДК 611.018.74:615.454.1:616-092.9

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ СОСТАВА С ФЛОРИДЗИНОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ РУБЦЕ

О.Ю. Гамзелева

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии E-mail: lesya_gamz@mail.ru

Научный руководитель: зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ, д-р мед. наук, доц. А.В. Воронков

Цель исследования. Изучить влияние состава с флоридзином на функцию эндотелия при экспериментальном патологическом рубце, полученном после термического ожога.

Материалы и методы. Исследования выполнены на крысах-самцах Wistar, разделенных на 4 группы: ложнооперированные животные (Л/О), негативный контроль (НК), экспериментальный патологический рубец (ЭПР)+«Контрактубекс», ЭПР+флоридзин. Патологию моделировали с помощью медной пластины площадью 5 см^2, разогретой до 200°С, при экспозиции 10 с на предварительно выстриженном и выбритом участке спины крысы. Исследуемые объекты наносили тонким слоем 2 раза в день в течение недели. По истечении указанного срока анализировали вазодилатирующую функцию эндотелия доплерографическим методом по реакции сосудов кожи на введение в правую бедренную вену различных модификаторов синтеза оксида азота в условиях нормы и патологии. Для характеристики антитромботической функции определяли скорость и степень агрегации тромбоцитов, регистрировали с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов АЛАТ–2 «БИОЛА», а также уровень фактора фон Виллебранда (FW) с помощью «набора для определения фактора Виллебранда» (производство НПО РЕНАМ, Россия) агглютинационным методом. Статистическая обработка и анализ результатов исследований проводился с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel, StatPlus 2009 при использовании традиционных методов вариационных отклонений.

Результаты и обсуждение. У крыс, не получавших фармакологическую поддержку, отмечено ослабление сосудистой реакции в ответ на внутривенное введение мощного вазодилатирующего агента ацетилхолина (усиление кровотока всего на 10,9%) и ослабление реакции сосудов на L-NAME (падение кровотока лишь на 8,1%). В тоже время, для крыс данной группы отмечено развитие феномена «L-аргининового парадокса», выражавшегося в повышенной дилатации сосудов при введении L-аргинина (на 32%), что может служить подтверждением гипотезы развития эндотелиальной дисфункции в результате тяжелых травм кожи различной этиологии. Смоделированная патология также привела к ухудшению антитромботической функции эндотелия, выражавшемся в увеличении степени агрегации тромбоцитов в 4,6 раза, скорости агрегации – в 3 раза и концентрации фактора фон Виллебранда в 1,4 раза по сравнению с ложнооперированными животными. Местное применение экспериментальных объектов уже на ранних сроках заживления ран (7 сутки) позволило улучшить показатели вазодилатации и антитромботической активности. Так, наибольшие позитивные изменения были зафиксированы в группе животных, получавших состав с флоридзином. При этом увеличилась реакция сосудов на АЦХ (скорость кровотока возросла на 23,4%) и L-NAME (скорость кровотока снизилась на 19,5%), а также отмечено повышение скорости кровотока при введении L-аргинина всего на 13,9% по сравнению с животными НК ($p<0,05$), при этом данные показатели достоверно отличались от аналогичных при применении препарата сравнения. Было установлено, что состав с флоридзином позволил также достоверно уменьшить степень агрегации тромбоцитов на 23% по сравнению с животными негативного контроля ($p<0,05$), при этом показатели статистически не отличались от таковых у крыс, получавших «Контрактубекс». В тоже время, под влиянием изучаемого состава было также зафиксировано снижение скорости агрегации на 18%, что достоверно превышало аналогичный показатель в группе животных, получавших препарат сравнения ($p<0,05$). Стабилизация антитромботической функции подтверждается также достоверным снижением концентрации важного эндотелиотропного маркера – фактора фон Виллебранда – по сравнению с остальными экспериментальными группами, в частности в 1,1 раза по сравнению с негативным контролем.

Заключение. Выбранная модель послеожогового патологического рубца приводит к нарушению вазодилатирующей и антитромботической функций эндотелия сосудов кожи, что косвенно позволяет говорить о развитии эндотелиальной дисфункции. Использование в течение недели состава на основе флоридзина позволяет улучшить перечисленные

функции эндотелия сосудов поврежденного участка, что выражается в увеличении скорости кровотока относительно исходных значений при введении АЦХ и достоверном снижении скорости локального кожного кровотока относительно исходных значений на фоне L-NAME, а также отсутствии феномена «L-аргининового парадокса». Кроме того, отмечается стабилизация антитромботической функции эндотелия, о чем можно судить по снижению степени и скорости агрегации тромбоцитов, а также снижению концентрации фактора фон Виллебранда.

УДК 616-085.616-092.9

ИЗУЧЕНИЕ НООТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ХИНАЗОЛИНА НА ФОНЕ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК КРЫС

А.Д. Геращенко, В.В. Погорелова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии E-mail: gerashchenko_a@mail.ru

Научный руководитель: зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ, д-р мед. наук А.В. Воронков

Цель исследования. Изучить ноотропный компонент синтетического производного VMA-10.18 на фоне физических нагрузок.

Материалы и методы. Предварительно была произведена рандомизация лабораторных крыс на основе следующих тестов: принудительное плавание с нагрузкой, водного лабиринта Морриса (ВЛМ), экстраполяционного избавления (ТЭИ). После этого было сформировано пять равных экспериментальных групп (n=10). Первая группа – интактных животных (плавали по 3 животных в группе); вторая – негативный контроль (НК), получавшая хлорид натрия в эквимолярном объеме; третья группа получала производное под шифром VMA-10.18 в дозировке 10 мг/кг, четвертая и пятая группы получали препараты сравнения Метапрот и Фенотропил, соответственно в дозировках 25 мг/кг и 200 мг/кг. Экспериментальные дозы Фенотропила были выбраны с учетом межвидового коэффициента пересчета (использовались эффективные дозы для человека). Изучаемые вещества животным вводили внутрижелудочно за один час до тестирования.

Физические перегрузки воспроизводили в тесте принудительное плавание с нагрузкой 20% от массы тела животного на протяжении 10-ти дней. Впоследствии оценивали изменения когнитивных функций исследуемых соединений в тестах «ВЛМ» и «ТЭИ».

Результаты и обсуждение. Исходные показатели латентного времени достижения площадки в тесте «ВЛМ» были сопоставимы между собой. После проведения эксперимента установлено, что у группы интактных животных значимых различий, относительно первоначальных показате-

лей данной группы крыс, установлено не было. В группе негативного контроля, лишенных фармакологической коррекции, время достижения площадки составляло 87,25±9,12 сек. В тоже время необходимо отметить, что число недостигших платформу крыс было равно 20%.

На фоне применения препаратов сравнения – Фенотропила и Метапрота время достижения площадки достоверно сокращается на 22,4% ($p<0,05$) и на 61,6% ($p<0,05$) соответственно, аналогичного времени группы крыс НК. В группе, получавшей Фенотропил, у 30% крыс латентный период не был установлен, что не сказать о группе, получавшей Метапрот, где все крысы достигли «спасательного острова». На фоне введения производного VMA-10.18 20% лабораторных животных не находят возвышающуюся платформу в течение эксперимента. У достигших крыс наблюдалось снижение времени достижения платформы на 30,1% ($p<0,05$).

Исходные показатели теста «ТЭИ» были также сопоставимы между собой. Интенсивные физические и психоэмоциональные перегрузки не вызвали изменения в поведенческих реакциях интактных крыс в тесте «экстраполяционного избавления». На фоне физических нагрузок у группы крыс негативного контроля наблюдается увеличение число прыжков на 197,3%, а также увеличение латентного периода – 125,1% относительно исходных показателей. При применении Метапрота наблюдалось снижение числа «прыжков» на 53,1% ($p<0,05$) и латентного времени подныривания на 54,37% ($p<0,05$) относительно группы НК. Курсовое введение Фенотропила привело к аналогичному снижению относительно группы НК времени подныривания на 28,77% и снижению числа «прыжков» на 10,6%. Производное VMA-10.18 способствовало улучшению поведенческих реакций животных в тесте «ТЭИ». Так, число «прыжков», относительно группы негативного контроля, снизилось на 39,9%, а также сократился латентный период подныривания на 40,6%.

Заключение. В условиях истощающих физических нагрузок, у крыс наблюдается развитие психоэмоционального дисбаланса, а также снижение когнитивного потенциала, что подтверждается полученными в тестах «ВЛМ» и «ТЭИ» данными. Курсовое введение препаратов сравнения способствовало коррекции возникшего когнитивного дисбаланса. В ходе проведенного исследования было установлено, что по изучаемому виду активности производное VMA-10.18, изучаемое синтетическое производное, не уступало препаратам сравнения. Таким образом, целесообразно дальнейшее изучение ноотропного компонента данного соединения.

УДК: 615.276:616.33-002

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕТОДЫ СНИЖЕНИЯ РИСКА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ф.В. Гладких[1], Н.Г. Степанюк[2], В.Е. Студент[3]

[1] Коммунальное предприятие «Казатинская центральная районная больница Казатинского районного Совета» Винницкого областного департамента здравоохранения, отделение экстренной (неотложной) медицинской помощи, 22100, Украина, Винницкая область, г. Казатин, ул. Винниченка, 9
E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

[2] Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого Министерства здравоохранения Украины, кафедра фармации, фармакотерапии и медицинской стандартизации, 79059, Украина, г. Львов, ул. Мыколайчука, 11
E-mail: natali.stepanuyk@gmail.com

[3] Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого Министерства здравоохранения Украины, кафедра нормальной физиологии, 79010, Украина, г. Львов, ул. Пекарская, 69
E-mail: student.volodymyr@gmail.com

Актуальность. На сегодняшний день проблема профилактики и лечения гастропатии, ассоциированной с нестероидными противовоспалительными препаратами, не утратила своей актуальности. Анализ открытых литературных источников платформы Google Scholar показал, что ежегодно (2000-2016 гг.) публикуется 402±11 (95% ДИ: 380-424) научных работ, в которых упоминается термин «NSAID-gastropathy» [Гладких Ф.В., 2017].

Цель. Охарактеризовать актуальные пути снижения ульцерогенного действия НПВП на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) с позиции доказательной медицины.

Материалы и методы. Анализ открытых источников информации проведен с использованием системы ИРБИС Национальной библиотеки Украины им. В.И. Вернадского (http://www.irbis-nbuv.gov.ua/),

текстовой базы публикаций Национальной медицинской библиотеки США PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), научных порталов: ResearchGate (https://www.researchgate.net/) и Academia.edu (https://www.academia.edu), научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU (http://elibrary.ru/), поисковой системы библиографической базы данных Google Scholar (https://scholar.google.com.ua/).

Результаты и обсуждение. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) практически в 100% случаев вызывает развитие острого гастрита в течение недели. Геморрагии, эрозии, язвы СОЖ встречаются у 50-75% пациентов, принимающих НПВП не менее трех месяцев [Балукова Е.В., 2017]. По данным Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (г. Москва, Российская Федерация), у пациентов с ревматологическими заболеваниями, принимавших НПВП не менее 1 мес., наиболее частым клиническим симптомом со стороны ЖКТ были метеоризм и тяжесть в эпигастрии (37,4%), симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (37,3%), боль в эпигастральной области (35,1%), тошнота (28,1%), нарушение стула (запор – 31,7%, диарея – 11,8%) [Голованова Е.В., 2017]. Однако, следует отметить, что в 40-45% случаев развитие НПВП- гастропатии мало- или бессимптомно [Маев И.В., 2016].

С целью снижения ульцерогенности НПВП классически принято дополнять схему терапии препаратами других фармакологических групп – антацидами, альгинатами, М-холиноблокаторами, антагонистами гастриновых рецепторов, H_2-гистаминоблокаторами, ИПП, синтетическими аналогами простагландинов или стимуляторами их синтеза, репарантами, гастропротекто-рами, антиоксидантами и биофлаваноидами. В недавнем времени с этой целью было предложено применение препаратов, обладающих поливекторными фармакологическими свойствами (винборон, тиотриазолин и др.).

Широкий спектр препаратов с защитным действием на слизистую оболочку желудка при НПВП-гастропатии и необходимость комбинированного применения нескольких цитопротекторных препаратов стало предпосылкой создания комбинированных препаратов. Так, внедрены в клиническую практику пилорид (*ранитидин + цитрат висмута*), гевискон (*натрия альгинат + натрия гидрокарбонат + кальция карбонат*), викалин (*основный нитрат висмута + основный карбонат*

магния + гидрокарбонат натрия + порошок корневища аира + келлин + рутин). Широкое применение нашли так называемые «антиоксидантные комплексы», например, селцинк плюс (*селен + цинк + бета-каротин + витамин Е + аскорбиновая кислота*).

Также имеет место создание комбинированных препаратов «НПВП + лекарственные средства других фармакологических групп» – индотрил (*индометацин + тиотриазолин*), диклокор (*диклофенак + кверцетин*), артротек (*диклофенак натрия + мизопростол*), дуэксис (*ибупрофен + фамотидин*), вимово (*напроксен + эзомепразол*), аксорид (*кетопрофен + омепразол*), тиоаспекард (*тиотриазолин + АСК*), аспифат (*АСК + сукральфат*), Алка-Зельтцер® (*АСК + натрия бикарбонат*), диклопентил (*диклофенак + пентоксифиллин*),

Другим направлением профилактики и ослабления гастротоксичности НПВП выступает совершенствование существующих нестероидных антифлогистиков – модификация газообразными молекулами, производными аминокислот, модуляторами «эффекторной функции» афферентных терминалей *n. vagus* (амтолметина гуацил), коньюгация с наночастицами биометаллов (Zn-ибупрофен, Zn-напроксен, Zn-индометацин).

Широкий диапазон физиологических эффектов газообразных медиаторов, в частности оксида азота (NO), монооксида углерода (CO) и сероводорода (H_2S), выявленный в последние годы, послужил толчком к серьезным исследованиям возможности использования этих веществ для защиты слизистой оболочки ЖКТ при приеме НПВП. Важной мишенью газотрансмиттеров является покровный эпителий желудка и кишечника, в котором под влиянием H_2S и NO установлена активация продукции слизи и бикарбонатов. Показано стимулирующее действие газов-медиаторов на пролиферацию недифференцированных клеток, что обеспечивает репарацию язвенных дефектов. Важным элементом протекторного действия газовысвобождающих препаратов на ЖКТ является оптимизация состава флоры и восстановление взаимоотношений между макро- и микроорганизмом. Следует отметить, что газообразные медиаторы принимают участие в регуляции процессов апоптоза и пролиферации клеток слизистой оболочки ЖКТ.

Выраженный защитный эффект CO-высвобождающих молекул был продемонстрирован на моделях воспаления ЖКТ. Тем не менее, на сегодняшний день нет НПВП, выступающих донаторами CO. Лишь I. Zanellato и соавт. описали производное аспирина с антипролиферативным и противовоспалительным действием.

Оксид азота, как известно, обладает мощными вазодилатирующи-

ми свойствами, замедляет активацию лейкоцитов, играет важную роль в поддержании целостности сосудистого эндотелия, а также способен стимулировать секрецию слизи и бикарбонатов в ЖКТ. Вышеуказанные эффекты способствуют повышению защитных свойств слизистой оболочки ЖКТ и, следовательно, обеспечивают снижение интенсивности повреждения слизистой при действии НПВП. Кроме того, эндогенный NO играет важную роль в заживления язв [Rocha B.S., 2011; Сулаева О.Н., 2016; Олещук А.М., 2015]. Эти факты легли в основу разработки NO-высвобождающих НПВП (CINODs – *cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors*): NO-аспирин, NO-диклофенак, NO-напроксен, NO-флубипрофен, NO-кетопрофен, NO-сулиндак, NO-ибупрофен, NO-индометацин и др.

Сульфид водорода, также, как и NO, является потенциальным ингибитором лейкоцитарной адгезии к сосудистому эндотелию, что может иметь практическое значение в предупреждении или уменьшении гастродуоденального повреждения при приеме НПВП. H_2S присущ широкий спектр физиологических эффектов, включая нейромодулирующее, сосудорасширяющее, а также противовоспалительное действие. Детальное изучение указанных свойств гидроген сульфида легло в основу создания новых противовоспалительных препаратов, высвобождающих H_2S. На сегодняшний день получены убедительные доказательства того, что H_2S-рилизинг фрагменты, внедрённые в молекулы НПВП, значительно ослабляют повреждающее действие указанных препаратов на ЖКТ, не снижая при этом противовоспалительный эффект [Wallace J.L., 2015; Заячковская О.С., Була Н.С., Студент В.Е., 2017; Волощук Н.И., Таран И.В., 2015; Сулаева О.Н., 2016].

Принимая во внимание многогранность патогенеза развития гастропатии, индуцированной НПВП, учёными-фармакологами предложено применение препаратов с политропными фармакологическими свойствами с целью ослабления ульцерогенности антифлогистиков нестероидной природы [Степанюк Г.И., Степанюк Н.Г., 2002; Подплетняя Е.А., 2007]. Результаты комплексных исследований показали эффективность препаратов с поливекторным типом действия, в частности винборона (0,04 *per os* 3 р/д), тиотриазолина, корвитина и др., как средств профилактики и лечения гастропатии, индуцированной диклофенаком натрия, ибупрофеном, АСК, индометацином и др. Кроме того, были созданы комбинированные препараты «Индотрил» – комбинация индометацина

и тиотриазолина и «Диклокор» – комбинация диклофенака натрия и корвитина.

Заключение. Проблем гастроинтестинальной токсичности НПВП остается актуальным вопросом медицинской практики нашего времени. Анализ открытых источников информации показал, что на сегодняшний день решение данной проблемы достигается сочетанным применением НПВП с препаратами других фармакологических групп или же созданием комбинированных препаратов с улучшенным профилем безопасности. Кроме того, привлекает внимание возможность применения лекарственных средств с политропными фармакологическими свойствами, а также модификация НПВП газовысвобождающими (NO, H_2S, CO) функциональными группами.

УДК: 615-018:577.158

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ СТРЕССПРОТЕКТОРОВ У ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС 2-МЕСЯЧНОГО ВОЗРАСТА

А.Ю. Голованова, Г.Н. Писаренко

Харьковский национальный медицинский университет,
61000, Украина, г. Харьков, пр. Науки 4,
кафедра фармакологии и медицинской рецептуры
E-mail: holovanovaalina@gmail.com

Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Л.Т. Киричек,
Зав. кафедрой фармакологии и медицинской рецептуры,
д-р фармацевт. наук, проф. Т.И. Ермоленко

Цель исследования. Стресс – это неспецифическая реакция организма, возникающая в ответ на действие различных неблагоприятных факторов. Известный из литературы характер стрессовой реакции у детей младшего возраста, обусловленный незрелостью физиологических систем, создает предпосылки для изучения особенностей действия стрессопротекторов в этих условиях. Учитывая эмоционально-стрессовую реакцию детей на внешние незнакомые факторы, а тем более в условиях болезни, применение стресспротекторов должно быть обязательным компонентом любой фармакотерапии в педиатрической практике. Возникают ли при этом какие-либо фармакодинамические особенности, кроме возрастных, которые следует учитывать в условиях антистрессового лечения?

Материалы и методы. Опыты выполнены на 60 белых беспородных крысах-самцах, из которых 30 было 2-месячного возраста (масса 90–100 г), а 30 – взрослых (масса 200–250 г). Каждая возрастная группа состояла из 5 серий: 1 – интактные, 2 – стрессированные, 3, 4 – получавшие стресспротекторы, 5 – фармакологический контроль. Стресс воспроизводили путем фиксации крысят на спине в течение 3 часов, взрослых крыс – в клетках-пеналах 20 часов. Стресспротекторы – пирацетам и тиоцетам – вводили однократно внутрибрюшинно за 60 минут до окончания иммобилизации в изотерапевтических дозах, рассчитанных с учетом видовой чувствительности животных и возраста (200 и 20 мг/кг; 250 и 25 мг/кг соответственно). Препаратом сравнения служил выпаренный от спирта жидкий экстракт элеутерококка (100 и 10 мг/кг), применяемый в аналогичных условиях опытов.

Результаты и обсуждение. В результате установлено, что физиологической особенностью животных младшего возраста является выраженная защитная реакция в виде увеличения весового коэффициента тимуса и количества кортикостерона в крови, выраженность которых при стрессе повышалась и сочеталась с гипергликемией, эозинопенией и некоторым нарушением трофики в желудке в виде небольшой гиперемии слизистой, растяжения сухожильной части и единичных кровоизлияний. При введении пирацетама и тиоцетама все показатели нейрогормональной регуляции восстанавливались, за исключением врожденной защиты: весовой коэффициент тимуса и уровень кортикостерона в крови остаются высокими, в то время как у взрослых крыс они нормализуются. Аналогичный эффект наблюдается в опытах с элеутерококком.

Заключение. Таким образом, известные стресспротекторы у крысят с эмоционально-стрессовым напряжением проявляют свое антистрессовое действие, сохраняя свойственный им уровень генетической защиты. На этом основании их включение в комплексную терапию любого заболевания у детей можно считать целесообразным и безопасным.

УДК: 615.036:615.015.4

ИЗУЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ДЕЗАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.В. Иванова[1], К.А. Муравьев[1], Л.А. Коликова[2], А.А. Царукян[1,2]

[1] Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, 355000, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310, кафедра клинической фармакологии с курсом ДПО
E-mail: avaiva@rambler.ru

[2] ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», 355042 Россия, Ставрополь, ул. 50 лет ВЛКСМ, 50/2

Цель исследования. Изучить изменение агрегации тромбоцитов у больных с ишемической болезнью сердца при назначении аспирина и выявить масштабы резистентности к проводимой дезагрегантной терапии.

Материалы и методы. Было обследовано 100 больных, находившиеся на лечение в кардиологическом стационаре с диагнозом «Гипертоническая болезнь, Ишемическая болезнь сердца». Критерии включения в исследования: артериальная гипертензия; стенокардия напряжения; прием аспирина в дозе 75–125 мг/сутки более 5 дней. Определение агрегационной активности тромбоцитов проводили в лазерном агрегометре «Биола» (Россия). Выявление второй волны агрегации рассматривалось как критерий отсутствия нарушений синтеза ТхА2, несмотря на антиагрегантную терапию. В качестве индукторов агрегации использовались следующие вещества: адреналин, коллаген, АДФ и ристомицин. Сохранение уровня агрегации тромбоцитов (при стимуляции АДФ в дозе 5 мкмоль/л) на уровне ≥ 50% у лиц, получающих аспирин, трактовалось также как недостаточная эффективность применяемой терапии. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков был применен t-критерий Стьюдента, качественных – точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение. По данным агрегатометрии всех обследованных больных можно было разделить на «чувствительных» (n=84) и «нечувствительных» (n=16) к аспиринотерапии. При этом в категорию «чувствительных» отнесли также пациентов с низкими показателями агрегатограммы (высокочувстви-тельные) и больных с оптимальными её

значениями. При использовании в качестве индуктора агрегации АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л, удалось выявить пациентов с повышенной функциональной активностью тромбоцитов на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой. Данная группа больных составила 4% обследуемых. Следовательно, 20% больным требовалась коррекция антиагрегантной терапии, поскольку аспирин не обеспечивал снижения агрегации тромбоцитов.

Заключение. Таким образом, изучение агрегации тромбоцитов у кардиологических больных, нуждающихся по жизненным показаниям в эффективной антитромботической терапии с применением дезагрегантов, в частности аспирина, показало, что у 20% больных априори ожидаемый эффект, к сожалению, не развивается. Естественно, что именно у этих пациентов можно ожидать развития острых нарушений коронарного кровообращения. В связи с этим агрегатометрия должна быть обязательным элементом контроля результативности антиагрегантной терапии.

УДК 315.322 (574)

АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ КАЗАХСТАНА

Р.А. Козыкеева[1], Д.И. Поздняков[2], А.К. Патсаев[1], А.В. Воронков[2]

[1] Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Республика Казахстан
E-mail: patsaev_anapiya@ mail.ru

[2] Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Цель исследования. Целью исследования являлся скрининг некоторых растений флоры Казахстана на их антирадикальные свойства.

Материалы и методы. Для этого использовали экстракты, полученные из соответствующего сырья. Активность экстрактов оценивали на модельных средах нитрозил-радикала и супероксид-радикала, а хелатирующую активность изучали о-фенантролиновым методом.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлено, что у мексидола процент подавления образования нитрозил и супероксид – радикалов составлял 38,1±0,614% и 32,6±0,117% соответственно. Кроме того, для мексидола установлены хелатирующие свойства, выражаемые в образовании стабильного комплекса с Fe^{2+} (табл. 1).

В ряду исследуемых объектов наиболее выраженными антирадикальными свойствами обладает AASET-1660, добавление в модельную среду которого способствовало терминации образования супероксид – радикала на 13,2±0,314%, нитрозил – радикала – на 15,6±0,494%. Хелатирующие свойства данного объекта были близки к мексидолу (табл. 1). Остальные изучаемые объекты по величине антирадикальной и хелатирующей активности значительно уступали мексидолу (табл. 1).

Таблица 1 – Антирадикальные и хелатирующие свойства изучаемых объектов в сравнении с мексидолом

Антирадикальная/хелатирующая активность			
Объект	*O^{2-}* (%)*	*NO* (%)*	*Fe^{2+} хелатор (%)*
AASET-1660	13,2±0,314*	15,6±0,494*	22,1±0,04*
ИЗЕ-1000	9,3±0,124*	14,4±0,641*	18,3±0,18*
ASHB-2500	9,2±0,155*	13,9±0,683*	15,4±0,027*
ALHX-1500	8,1±0,259*	12,8±0,36*	12,4±0,017*
АХБ – 1000	8±0,156*	12,6±0,058*	11±0,048*
PSEtK-370	7,7±0,187*	11,4±0,049*	10,9±0,238*
АХБ – 1300	6,1±0,684*	10,9±0,131*	10±0,174*
TMAEAN-1250	5,4±0,351*	10,3±0,36*	9,6±0,011*
АХБ2 – 1000	5,3±0,846*	9,5±0,646*	9,2±0,363*
ATEtN-1000	4,2±0,435*	9,4±0,038*	8,5±0,045*
PPEtN-351	4,2±0,135*	9±0,065*	8,2±0,065*
PD-1890	4±0,846*	8,5±0,05*	7±0,04*
ЭАЭНЧ	3,3±0,045*	7,6±0,057*	6,4±0,588*
ZnKEt-40	3,1±0,054*	6,3±0,018*	5,5±0,397*
CouEt-1300	3±0,032*	5,1±0,039*	0
MAEtN-1000	2,2±0,017*	4,4±0,028*	0
BupEt-1600	1,4±0,019*	3,1±0,019*	0
ZizEt-430	1,3±0,039*	2,2±0,512*	0
ALHЭ-2370	1±0,086*	2±0,217*	0
Мексидол	**32,6±0,117**	**38,1±0,614**	**29,9±0,946**

Примечание: * – статистически значимо (t-критерия Стьюдента, $p<0,05$) относительно мексидола.

Заключение. В ряду изучаемых объектов наиболее выраженной прямой антиоксидантной активностью обладает AASET-1660. Объекты ИЗЕ-1000, ASHB-2500, ALHX-1500, АХБ – 1000, PSEtK-370, АХБ – 1300, TMAEAN-1250, АХБ2 – 1000, ATEtN-1000, PPEtN-351, PD-1890, ЭАЭНЧ, ZnKEt-40 CouEt-1300, MAEtN-1000, BupEt-1600, ZizEt-430, ALHЭ-2370 имеют значительно менее (в сравнении с мексидолом) выраженные антирадикальные хелатирующие свойства.

УДК 615.2:57.081.4

АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНОНА-4 И ИХ АЦИКЛИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

С.А. Лужнова[1], А.В. Воронков[2], М.Ю. Юшин[1], И.П. Кодониди[2], Е.А. Юртаева[1], Н.М. Габитова[1], С.А. Осыченко[2]

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, 414057, Россия, п-зд Воробьёва, д. 3.
E-mail: s.luzhnova@yandex.ru

[2]Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии

Исследовательская проблема. До настоящего времени препараты сульфонового ряда остаются основными средствами лечения лепры. Однако, они не лишены ряда существенных недостатков. Сроки лечения больных остаются длительными, наблюдаются токсические осложнения (гемолитическая анемия, агранулоцитоз, нейротоксичность и др.), растёт первичная и вторичная резистентность к дапсону.

В связи с тем, что проблема лечения больных лепрой полностью не решена, изыскание новых соединений, обладающих противолепрозной активностью, сохраняет свою актуальность.

Цель исследования. Изучить противолепрозную активность новых производных 1,3-диазинона-4 и их ациклических предшественников под лабораторными шифрами ПЯТs2 и ПЯТs3 на модели интраплантарного заражения мышей и оценить характер их антибактериального действия.

Материалы и методы. Исследование противолепрозной активности проводили *in vivo* на экспериментальной модели лепры (180 мышей линии CBA), предложенной Shepard C.C., которая предполагает осуществление интраплантарного заражения мышей суспензией микобактерий, приготовленной из лепром или аутопсийной ткани не леченного больного лепрой, или из тканей экспериментальных мышей, ранее зараженных *M. leprae* от не леченных больных, т.е. «из лапки в лапку».

Дапсон и соединения ПЯТs2 и ПЯТs3 животным вводили вместе с кормом. Для обеспечения их постоянного поступления в организм мышей готовили кормолекарственную смесь путём смешивания комбикор-

ма с исследуемым веществом. Для приготовления кормолекарственной смеси использовали специальный роторный миксер «Rotomixer» (Англия). На 1 кг сухого комбикорма добавляли 100 мг вещества (дапсона), получая, таким образом, смесь, содержащую 0,01% соответствующего соединения и дапсона при введении мышам дозы 25 мг/кг.

Введение препарата с пищей считается наиболее оптимальным, так как этим достигается постоянная концентрация в крови животных. Метод позволяет добиться адекватных результатов в ходе исследования. Учитывая, что мышь в сутки съедает около 5 г сухого корма, и это зависит от её веса, который меняется с возрастом, такой способ введения вещества позволяет обеспечить строгий контроль за дозой, поступающей в организм. Использование кормолекарственных смесей рекомендовано ВОЗ в качестве стандартного метода введения лекарственных препаратов, испытываемых на противолепрозную активность. В данном случае использовали максимально эффективную дозу 25 мг/кг (МЭД), сопоставимую по воздействию с дозой, применяемой при лечении дапсоном больных лепрой людей (100 мг в сутки).

Животные были заражены *M. leprae*, VIII пассаж от б-го М. Каждой мыши интраплантарно вводили 0,03 мл суспензии, содержащей 10^4 микробных тел. Мышей каждой серии делили на три группы: 1 – контроль (заражённые, не получавшие специфического лечения), 2 – группа сравнения (заражённые, получавшие дапсон) в дозе 25 мг/кг, соединение, соответственно ПЯТs2 или ПЯТs3, в дозе 25 мг/кг. Дапсон и соединения начинали вводить на следующий день после заражения. Через 4,5, 9 и 11 месяцев (I серия – ПЯТs2; II серия – ПЯТs3) с начала эксперимента по 10 животных из каждой группы забивали хлороформным наркозом, отсекали правую заднюю лапу.

Для подсчёта микобактерий готовили суспензию. Для этого тщательно срезали ткани подушечки отсечённой лапки, измельчали ножницами. Измельчённые ткани перетирали в фарфоровой ступке, добавив 2,0 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию центрифугировали 3 мин при 1000 об/мин для осаждения грубых тканевых частиц, из супернатанта готовили мазок для подсчёта микобактерий. Для приготовления мазка использовали специальные предметные стёкла с нанесёнными на них кругами площадью 1 $см^2$. В середину каждого круга помещали 10 мкл 0,1% раствора альбумина в дистиллированной воде, добавляли 10 мкл исследуемой суспензии *M. leprae*. Жидкости смешивали и равномерно распределяли по поверхности круга так, чтобы наружный край мазка касался внутреннего края окружности круга. Мазок высушивали на воздухе и фиксировали над пламенем горелки, окрашивали по Цилю – Нильсену.

Подсчёт количества микобактерий проводили по методу Shepard C.C. под микроскопом с использованием иммерсионного объектива в любых 20 полях зрения по диаметру каждого круга. На каждую суспензию готовили по 3 мазка (на одном стекле). Общее число полей зрения, сосчитанных для каждой суспензии, составляет 60. Расчет общего числа микобактерий в суспензии проводили по формуле:

$$КУМ = \frac{Сумма\ КУМ\ в\ 60\ полях\ зрения}{60\ (число\ сосчитанных\ полей\ зрения)} \cdot \frac{1,0\,мл}{10\,мкл} \cdot \frac{\pi R^2}{\pi R^2},$$

где КУМ – количество кислотоустойчивых микобактерии в 1,0 мл, R_1 – радиус круга, нанесенного на предметное стекло, R_2 – радиус поля зрения микроскопа, измеренный микрометром.

Все манипуляции проводили согласно Принципам надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт РФ ГОСТ Р53434-2009) (2010) и Международным рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных (1997).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программ «BIOSTAT 2009» (Analist Soft Ins., США). Показатель достоверности различий определяли по t – критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. При исследовании активности соединения под лабораторным шифром ПЯTs2 после 4,5 месяцев лечения в лапах у мышей выявлено статистически достоверное снижение интенсивности размножения микобактерий в 10 раз относительно контроля.

Через 9 месяцев со времени заражения количество микобактерий у контрольных животных продолжало нарастать. В группах, получавших дапсон, степень обсеменённости была ниже в пять раз, а у животных, получавших вещество ПЯTs2 – в восемь раз.

Через 11 месяцев в условиях применения ПЯTs2 наблюдали выраженное подавление размножения инфекта. Интенсивность размножения микобактерий была в 60 раз ниже, чем в контроле. В сравнении с основным противолепрозным средством действие соединения было более эффективно, так как при лечении дапсоном «урожай» микобактерий был ниже относительно контроля только в 20-25 раз.

Выраженная бактериостатическая активность выявлена также и у соединения под лабораторным шифром ПЯTs3. Через 4,5 месяца лечения заражённых мышей его эффективность была сопоставима с препаратом сравнения дапсоном: количество микобактерий в лапах животных было на порядок ниже контрольных показателей. Через 9 месяцев эта тенден-

ция сохранялась. Через 11 месяцев введения соединения ПЯТs3 интенсивность размножения *M. leprae* в лапах мышей относительно контрольных животных снижалась в 200-300 раз, в то время как под действием дапсона – в 25–30.

Заключение. Таким образом, соединения под лабораторными шифрами ПЯТs2 и ПЯТs3 в условиях *in vivo* в эксперименте активно подавляют размножение *M. leprae*, демонстрируя выраженное бактериостатическое действие, превосходящее действие основного противолепрозного препарата дапсона.

Наличие противолепрозной активности у соединений ПЯТs2 и ПЯТs3 обосновывает перспективность их дальнейшего изучения с целью создания на их основе новых антимикобактериальных средств.

УДК 615.31; 616-001.834

ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4-ОНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.С. Лысенко, А.Ф. Бандура

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии

Научный руководитель: зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ, д-р медицинских наук, доцент А.В. Воронков

Среди проблем современной медицины выделяется проблема устойчивости к гипобарической гипоксии. Острая гипобарическая гипоксия, приводящая к резкому снижению концентрации кислорода в крови, наблюдается при нештатных ситуациях у представителей следующих профессий: военные, аквалангисты, летчики, пожарные, профессиональные спортсмены и т.д. Гипоксическое состояние организма приводит к снижению работоспособности, принятию неправильного решения в условиях стресса, создает угрозу для жизни. В связи с вышеизложенным, поиск веществ, обладающих антигипоксическим действием, остается актуальным для экспериментальной фармакологии.

Целью исследования было изучение влияния новых производных пиримидин-4-она на продолжительность жизни мышей в гипобарической камере.

Материалы и методы. Эксперимент был выполнен на 60 мышах-самцах массой 20-24 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животные были поделены на 6 групп: в 1-й группе (контроль) животные получали очищенную воду; во 2-й группе (БЛ0) животные получали новое производное пиримидин-4-она БЛ0 в дозе 50 мг/кг; в 3-й группе (БЛ1) животные получали новое производное пиримидин-4-она БЛ1 в дозе 50 мг/кг; в 4-й группе (БЛ2) животные получали новое производное пиримидин-4-она БЛ2 в дозе 50 мг/кг; в 5-й группе (мексидол) животные получали препарат сравнения мексидол в дозе 100 мг/кг, в 6-й группе (ницерголин) животные получали препарат сравнения ницерголин в дозе 10 мг/кг. Все исследуемые объекты вводились интрагастрально за

30 мин до острой гипобарической гипоксии, которая моделировалась путем «поднятия» мышей в вакуумно проточной барокамере на высоту 11000 м со скоростью 100 м/сек. Изучаемым параметром было время жизни на «смертельной площадке» на максимальной высоте. Статистическую обработку данных проводили по критерию Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. При исследование эффективности применения новых производных пиримидин-4-она на устойчивость к гипобарической гипоксии результаты показали, что в группах животных БЛ0 и БЛ1 продолжительность жизни мышей на высоте 11000 метров составила 94±2,65 сек и 96,9±6,03 сек соответственно, что было достоверно выше значения контрольной группы, где этот показатель составил 73,5±6,23 сек. При введение исследуемого вещества под лабораторным шифром БЛ2 продолжительность жизни животных в условиях острой гипобарической гипоксии составила 76,8±2,85 сек, что достоверно не отличалось от контрольной группы. В группе, которая получала препарат сравнения мексидол, время жизни животных было достоверно ниже, чем в контрольной, и составило 50,3±2,46 сек. Введение ницерголина увеличило время жизни мышей на «смертельной площадке» до 104,6±4,94 сек, что было достоверно выше показателей контрольной группы. Стоит отметить, что вещества под лабораторными шифрами БЛ0 и БЛ1 по антигипоксическому действию проявили себя достоверно лучше, чем препарат сравнения мексидол и не уступали второму препарату сравнения – ницерголину. Вещество БЛ2 не оказало влияние на устойчивость животных к острой гипобарической гипоксии.

Заключение. Таким образом, применение новых производных пиримидин-4-она под лабораторными шифрами БЛ0 и БЛ1 в дозе 50 мг/кг, позволило достоверно увеличить на 30% время жизни мышей на «смертельной площадке» относительно контрольной группы, что может свидетельствовать об антигипоксическом действии этих веществ, сопоставимым с препаратом сравнения – ницерголином в дозе 10 мг/кг и превосходящим действие мексидола в дозе 100 мг/кг.

УДК:615.036.8

ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ОТВЕТА СТАТИНОВ С УЧЕТОМ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Г.С. Маль, С.И. Кононов

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3, кафедра фармакологии
E-mail: ck325@yandex.ru

Введение. В России 50% смертей обусловлено болезнями системы кровообращения, и более половины из них составляют умершие от ишемической болезни сердца (ИБС). Принципиальным патогенетическим фактором ИБС выступает стенозирующий атеросклероз коронарных сосудов. Понятие о гемодинамически-значимых стенозах было выдвинуто и доказано в 1974 году учеными K.L. Gould, K. Lipscomb, и достоверно установило взаимосвязь между сужением просвета коронарной артерии и клинической картиной ИБС. В настоящее время развитие данного заболевания часто начинается с субклинического поражения артериальных сосудов, которое можно определить количественно, в том числе посредством ультразвукового исследования брахиоцефальных сосудов. Используемый в данном случае показатель – толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА). ТИМ ОСА выступает как предиктором возникновения ИБС, так и сопутствует течению данного заболевания, при этом более высокие значения ТИМ характерны для больных ишемической болезнью сердца в сравнении с лицами, имеющими риск её развития. Таким образом, увеличение ТИМ косвенно свидетельствует об атеросклерозе коронарных артерий. Современный ингибитор синтеза холестерина розувастатин показывает высокую эффективность в плане снижения уровней общего холестерина плазмы крови (ОХС), а также холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), обладает массой плейотропных эффектов (в том числе снижение воспаления в атеросклеротической бляшке и повышение её стабильности). Доказана способность данного препарата вызывать снижение ТИМ (исследование METEOR) в сравнении с достоверным её увеличением у пациентов, получавших плацебо, а также способность вызывать уменьшение атеросклеротических бляшек в объёме в коронарных артериях (исследование ASTEROID).

Целью настоящей работы явилась оценка гиполипидемического

эффекта и изменения ТИМ ОСА у больных ИБС, а также нахождение корреляционной взаимосвязи между вышеописанными показателями у больных ИБС, получающих липид-снижающую терапию розувастатином.

Материалы и методы. В исследование включено 75 больных, страдающих ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК), средний возраст пациентов – 60,3 ± 7,9 лет. Гендерная структура выборки – 36% женщин и 64 % мужчин. Критерии включения: верифицированный вышеописанный диагноз, возраст 51–70 лет, отсутствие противопоказаний к применению статинов, наличие дислипидемии с уровнями ОХС и ХС ЛНП соответственно более 4,0 ммоль/л и более 1,8 ммоль/л. Исключались больные с более тяжелым ФК стенокардии (IV), а также с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, декомпенсацией сахарного диабета, элевацией уровней аспартат- и аланинаминотрансферазы более 3-х верхних границ нормы, миопатией, а также с гипотиреозом и хроническим алкоголизмом (факторами, провоцирующими токсические эффекты препарата) и наличием индивидуальной непереносимости розувастатина. Исследование проведено проспективным методом с назначением начальной дозы розувастатина 5 мг/сутки, последующим контролем липидного спектра через 4 недели терапии. При достижении целевых уровней ОХС < 4,0 ммоль/л, ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л, рекомендованных для пациентов очень высокого риска нежелательных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет жизни, пациенты продолжали лечение в той же дозе до конца периода наблюдения, равного 1 году. При недостижении целевых показателей доза повышалась до 10 мг с последующим контролем липидного спектра. ТИМ ОСА измерялась в автоматическом режиме на 1–1,5 см от бифуркации справа и слева, для статистической обработки использовались ТИМ средняя (среднее арифметическое ТИМ справа и слева) и ТИМ максимальная – максимальный показатель из всех проведенных измерений с обеих сторон. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий измерялась через 6 месяцев и через 12 месяцев от начала наблюдения.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования сформировались 2 группы пациентов – больные, достигшие целевых уровней липидов на минимальной дозе розувастатина и не потребовавшие её повышения, и пациенты, достигшие целевых показателей на дозе 10 мг розувастатина. 3% пациентов не достигли целевых уровней ввиду слабой приверженности к терапии.

Стартовые показатели липидного спектра для группы минимальной

дозы составили: ОХС 4,67±0,22, ХС ЛНП 2,75±0,23 ммоль/л, для группы 10 мг соответственно 4,61±0,21 и 2,72±0,18 ммоль/л. В обеих группах как к 6, так и к 12 месяцам наблюдения уровни ОХС и ХС ЛНП стали ниже рекомендованных значений.

К 6 месяцам лечения розувастатином достоверное снижение максимальной ТИМ ОСА имело место в группах пациентов, достигших целевых параметров липид-транспортной системы как на 5, так и на 10 мг исследуемого препарата. Максимальная ТИМ в группе 5 мг уменьшилась на 0,015±0,005 см, а в группе 10 мг – на 0,011±0,005 см ($p<0,05$). Средняя ТИМ ОСА также уменьшилась в группе 5 мг розувастатина, т.е. у пациентов, достигших целевых уровней за 1 месяц терапии, на 0,011±0,004 см, однако, у больных в группе 10 мг, т.е. не показавших должный лекарственный ответ после первого месяца терапии изменение средней ТИМ оказалось статистически недостоверно.

За 12 месяцев наблюдения обе группы продемонстрировали снижение толщины комплекса интима-медиа, однако в группе пациентов, достигших целевых показателей на минимальной дозе, показатель ТИМ не изменился, а в группе пациентов на терапии 10 мг препарата уменьшение ТИМ нарастало с течением времени, и наилучший показатель ΔТИМ максимальной на 0,023±0,006 см в год продемонстрировала также группа пациентов, продолживших терапию на более высокой дозе розувастатина.

При установлении корреляции ранговым методом Спирмена получена прямая корреляция между стартовыми уровнями ТИМ левой общей сонной артерии и уровнем ХС ЛНП по прошествии 1 года лечения розувастатином.

Заключение. При лечении розувастатином больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения при условии достижения целевых уровней общего холестерина плазмы крови и холестерина липопротеидов низкой плотности толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий не нарастает вне зависимости от дозы препарата при наблюдении в течение 6 и 12 месяцев. Применение более высокой дозы ввиду недостаточного гиполипидемического эффекта даёт отсроченное, но более выраженное снижение ТИМ ОСА, характеризующееся нарастанием данного эффекта с течением времени терапии.

Чем более выражено утолщение комплекса интима-медиа левой сонной артерии, тем худшего гиполипидемического ответа на розувастатин следует ожидать по прошествии 1 года терапии данным препаратом.

УДК 611.651:611.018

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТИРИЛПРОИЗВОДНОГО ОКСОПИРИМИДИНА PMS4OH НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

А.В. Мамлеев, Л.В. Полякова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11 кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии E-mail: mamaev,ma00@mail.ru

Научный руководитель: зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ, доцент, д-р мед. наук А.В. Воронков

Цель исследования: оценить влияние исследуемого производного на вазодилатирующую, антитромботическую, противовоспалительную и антипролиферативную функции эндотелия и на некоторые маркеры эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Материалы и методы. Эксперимент проводился на 160 крысах-самках рандомизированных по массе (230–300 г) и возрасту (2–4 мес). Модель ЭД, вызванную недостаточностью половых гормонов (НПГ) воспризводили путем экстерпации матки с придатками под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг). Весь эксперимент проводился на животных, разделенных на 4 группы: ложнооперированная группа (ЛО-группа), группа с моделью НПГ (НПГ-группа), группа, которым вводили препарат сравнения (сулодексид в дозе 30 ЕВЛ), группа, которым вводили PMS4OH (в дозе 50 мг/кг). Все вещества вводили внутрибрюшинно с 7 дня после операции по 28 включительно. PMS4OH, синтезированных на кафедре органической химии ПМФИ филиала ВолгГМУ под руководством профессора И.П. Кодониди и профессора Э.Т. Оганесяна, за что им и всей кафедре выражаем огромную признательность. Оценку ЭД проводили на 28 день эксперимента, которая включала: 1) оценку вазодилатирующей функции путем измерения скорости мозгового кровотока (СК) допплерографическим методом при введении модификатора высвобождения оксида азота – АХ (0,1 мг/кг) (40 крыс); 2) оценку антитромботической функции путем анализа степени и скорости агрега-

ции тромбоцитов при введении индуктора агрегации АДФ (5 мкм/л), путем анализа активности фактора Виллебранда (FW) агглютинационным методом, количества фибриногена и ТВ хронометрическим методом на приборе «МИНИЛАБ 701»; 3) оценку противовоспалительной и антипроли-феративной функции морфологическим методом по общепринятой гистологической методике (24 крысы); 4) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на 28 день эксперимента в плазме крови и гомогенате головного мозга животных (24 крысы-самки) определяли концентрацию изоферментов синтазы оксида азота, ассиметричного диметиларгинина (ADMA), тромбоксана А2 (ТХА2), матриксной металлопротеиназы-1 (ММР–1), протеинкиназы С альфа (ПКС), гормонов эстрадиола и ФСГ.

Результаты экспериментов обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США для операционной системы Windows) и Microsoft Excel 2010 с использованием параметрических (критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони) и непараметрических параметров (критерий Манна-Уитни).

Результаты и обсуждение. Животным с НПГ, которым вводили PMS4OH, введение АХ привело к приросту кровотока на 40,83±2,9%, что достоверно выше, чем у группы НПГ в 1,56 раз (P≤0,01) и может говорить об улучшении сосудорелаксирующей функции эндотелия.

Кроме того, у животных, получавших PMS4OH, наблюдалось достоверное снижение относительно группы негативного контроля степени и скорости агрегации тромбоцитов в 2,16 (P<0,01) и 5,13 (P<0,01), снижении FW в 1,29 раза (P≤0,01), удлинении ТВ – в 1,21 (P≤0,05) и снижение количества фибриногена в 1,51 раз (P≤0,02), что в совокупности, может говорить об улучшении антитромботической функции эндотелия у животных с НПГ.

Введение вещества PMS4OH позволило снизить морфологически выявленные признаки воспаления, отека, плазмораргии, повышения проницаемости эндотелия, некроза и десквамации эндотелиоцитов в сосудах мозга, пролиферации эндотелия, а также уменьшить дистрофические изменения нейронов, увеличить толщину интимы в 1,26 раза (P≤0,05), снизить соотношение интимы/медии в 1,31 раза (P≤0,05), увеличить размер ядер и ядерно-цитоплазматические отношения в 1,43 и в 1,96 раза (P≤0,05) соответственно, что говорит о улучшении противовоспалительной и антипролиферативной функций эндотелия и, кроме того, подтверждает проведенные функциональные тесты по оценки вазодилатирующей и антитромботической функций эндотелия.

Экспериментальная терапия животных с НПГ новым стирил-производным привело к следующим изменениям различных маркеров, выявленных с помощью ИФА, относительно НПГ-группы: увеличению концентрации eNOS в 1,87 раз (P≤0,02), снижению ADMA в 1,69 раз (P≤0,05), снижению агрегационного фактора тромбоцитов TxA2 в 1,61 раза (P≤0,05), уменьшению MMP1 в 2,69 раз (P≤0,05) и уровня ПКС в 1,92 раза (P≤0,05). Причем, введение сулодексида привело к достоверно менее выраженным значениям по влиянию на уровни MMP1 (в 1,86 раза, P≤0,05) и ПКС (1,81 раза, P≤0,01). Кроме того, на уровни ФСГ и эстрадиола исследуемое соединения влияния не оказывало. Таким образом, данные изменения подтверждают проведенные функциональные и морфологические исследования, и указывают на возможный механизм эндотелиопротекторного действия, включающий влияние на активность ПКС.

Заключение. Проведенный комплексный морфо-функциональный подход к оценке эндотелиальной функции при экспериментальном введении вещества PMS4OH на фоне недостаточности половых гормонов показал достоверное улучшение вазодилатирующей, анти-тромботической, противовоспалительной, антипроли-феративной функций эндотелия, морфологического состояния эндотелия и тканей головного мозга с возможным механизмом эндотелиотропного действия, связанным с влиянием на активность протеинкиназы С.

УДК 615.015:547.77

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ 4 ТИПА СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА

А.А. Муругова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1,
кафедра фармакологии и биоинформатики,
студентка 4 курса 3 группы медико-биологического факультета
E-mail: anastasiyamyrygova@gmail.com

Научные руководители: с.н.с. НИИ фармакологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, старший преподаватель кафедры фармакологии и биоинформатики, д.б.н. П.М. Васильев; с.н.с. НИИ фармакологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, к.х.н. Д.А. Бабков
Научный консультант: зав. лаб. химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова, профессор, д.х.н. В.А. Мамедов

Исследовательская проблема. Дипептидилпептидаза типа 4 (ДПП-4; CD26) – гликопротеин семейства сериновых экзопептидаз, который отщепляет X-пролил дипептиды от *N*-конца полипептидов. Ингибиторы ДПП-4 подавляют деградацию глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагонподобного пептида-1, что позволяет применять их в качестве пероральных антидиабетических средств.

Цель. Направленный поиск новых соединений, которые эффективно ингибируют ДПП-4 путем последовательного отбора *in silico* и *in vitro*.

Материалы и методы. Для 67 соединений (синтезированы сотрудниками лаборатории Химии гетероциклических соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН (руководитель – зав. лаб., д.х.н., профессор В.А. Мамедов)) был выполнен прогноз активности в программе ИТ Микрокосм по сходству и методом докинга в программе AutoDock Vina 1.1.2.

Активность ДПП-4 определяли в плазме крови здоровых добровольцев в 0,1 М Трис-HCl буферном растворе (pH 8,0) с помощью Гли-Про-*n*-нитроанилида (Sigma, США) по величине оптической плотности при длине волны 405 нм, используя микропланшетный ридер Infinite M200

PRO (Tecan, Австрия). В качестве положительного контроля использовали вилдаглиптин (>98%, Sigma, США). Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, табличного редактора Microsoft Excel 2007 и программы GraphPad Prism 6. Все эксперименты проводились в трех повторениях.

Результаты и обсуждение. По результатам компьютерного прогноза из 67 были отобраны 19 наиболее перспективных веществ. На основании растворимости в водном буферном растворе при pH 8,0 13 веществ из их числа были отобраны для экспериментального скрининга *in vitro*.

Таблица 1 – Прогноз и экспериментальный эффект исследованных соединений на активность ДПП-4 in vitro

Шифр соединения	Максимальное значение коэффициента сходства Танимото, T_{max}	Свободная энергия докинга ΔE, ккал/моль	Ингибирование ДПП4, m±SEM, % (100 мкМ)
ХГС-04	0,384	-10,8	н.т.
ХГС-05	0,377	-10,3	14,81±3,34
ХГС-14	0,519	-10,3	19,90±2,21*
ХГС-40	0,310	-10,7	н.т.
ХГС-41	0,305	-10,9	53,96±4,18
ХГС-42	0,308	-11,1	20,63±2,43*
ХГС-45	0,369	-10,6	н.т.
ХГС-46	0,293	-11,5	50,81±1,39*
ХГС-46	0,353	-10,9	-0,80±3,49
ХГС-47	0,312	-11,1	64,21±14,91
ХГС-47	0,372	-11,1	н.т.
ХГС-48	0,318	-11,2	н.т.
ХГС-48	0,340	-10,5	20,89±1,66*
ХГС-49	0,323	-11,4	31,60±3,35*
ХГС-50	0,303	-11,8	70,83±2,95*
ХГС-51	0,263	-11,4	39,24±3,70*
ХГС-52	0,283	-11,4	н.т.
ХГС-53	0,169	-13,5	29,64±20,71
ХГС-54	0,149	-13,3	50,86±3,30*
Вилдаглиптин	-	-	97,55±0,16*

н.т. – Не тестировалось в силу нерастворимости.

* Данные статистически значимы по отношению к отрицательному контролю (U-тест Манна-Уитни; $p<0,05$).

Заключение. Показано, что прогноз по методу сходства и результатам докинга позволяет выявить новые ингибиторы ДПП-4. Выявленные активные соединения могут рассматриваться как основа для дальнейшей модификации.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (соглашение № 14-25-00139).

УДК 615.21

ИЗУЧЕНИЕ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ТАУРИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНОГО ПРИ ОДНОСТОРОННЕЙ ОККЛЮЗИИ ЛЕВОЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

Н.А. Новикова, Л.М. Макарова, В.Е. Погорелый

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии
E-mail: novikova.83@bk.ru

Научный руководитель: профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, д.б.н. В.Е. Погорелый

Цель. В данной работе проведено изучение эффективности применения нового производного таурина и малата, синтезированного проф. С.Я. Скачиловой (ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»), на поведение животных в тестах «Открытое поле» и «Условная реакция пассивного избегания».

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Wistar массой 200–220 г. Ишемию головного мозга моделировали путем перевязки левой общей сонной артерии (ЛОСА) под хлоралгидратным наркозом 300 мг/кг. Влияние таурина и его производного (50 мг/кг терапевтически) на эмоциональность, локомоторную и исследовательскую активность, а также на постишемические нарушения памяти оценивали в сравнении с контрольной группой и ложнооперированными животными. Оценку ориентировочно-исследовательского поведения, локомоторной активности и эмоциональности животных проводили в стандартном психоневрологическом тесте: «Открытое поле» (ОП). Сохранение памятного следа у животных после ишемического повреждения, оценивалось в тесте «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ). Статистическую обработку результатов проводили внутри серий по t-критерию Стьюдента (методом попарных сравнений) с использованием статистической программы Biostat 2009.

Результаты и обсуждение. У животных контрольной группы на фоне окклюзии ЛОСА наблюдаются выраженные изменения поведенческих реакций по сравнению с ложнооперированной группой. В первые и вторые сутки эксперимента достоверно увеличивается тревожность; во вто-

рые сутки эксперимента уменьшается локомоция и ориентировочно-исследовательская активность. У группы, получавшей таурин, указанные показатели в тесте ОП достоверно улучшались, и были на уровне здоровых животных на первые и вторые сутки эксперимента. Как исследуемое соединение, так и базовая аминокислота таурин оказывают положительное действие на эмоциональность животных: происходит снижение кратковременного груминга по сравнению с контрольной группой через 24 часа, а также уменьшение количества болюсов через 48 часов после начала эксперимента. Изучаемое соединение не оказывает положительного влияния на ориентировочно-исследовательскую и двигательную активности животных через 24 и 48 часов после начала эксперимента – показатели находятся на уровне контрольной группы.

При воспроизведении навыка пассивного избегания в УРПИ через 48 и 72 ч после ишемии головного мозга выявляется статистически значимое увеличение числа входов животными в темный отсек по сравнению с группой ЛО животных, что связано с нарушением памятного следа о наличии повреждающего фактора. Как таурин, так и его производное в дозе 50 мг/кг увеличивают латентный период первого захода в темный отсек и приводят к уменьшению количества заходов по сравнению с группой негативного контроля через 48 и 72 ч.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что производное таурина и базовая аминокислота ограничивают нарушение поведения животных в открытом поле в условиях односторонней ишемии головного мозга. Сопоставляя влияние исследуемого вещества и таурина, установлено, что оба соединения положительно влияют на показатели эмоциональности животных (дефекация и груминг), способствуют снижению данного параметра. На первые сутки эксперимента таурин достоверно увеличивает двигательную и ориентировочно-исследовательскую активности животных, что говорит о положительном ноотропном действии препарата, в то время как исследуемое соединение не оказывает положительного влияния на данные показатели. В тесте УРПИ оба соединения способствуют сохранению памяти животных на уровне ЛО группы. Полученные данные согласуются с позитивными результатами других исследований нейропротекторных и ноотропных свойств таурина и являются экспериментальным обоснованием целесообразности дальнейшего углубленного изучения аминокислоты и ее производного в качестве потенциальных нейропротекторов в условиях ишемии головного мозга.

УДК 611.018.74:616.831-005

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ 4-ГИДРОКСИ-3,5-ДИТРЕТБУТИЛ КОРИЧНОЙ КИСЛОТЫ НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Д.И. Поздняков, В.М. Руковицина

*Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11,
кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru*

*Научный руководитель: зав. кафедрой фармакологии
с курсом клинической фармакологии,
доц., д.м.н. А.В. Воронков*

Цель исследования: оценить влияние 4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричной кислоты на состояние эндотелиальной функции в условиях экспериментальной ишемии головного мозга.

Материалы и методы. В качестве биологической модели в эксперименте использовались 180 крыс – самцов линии Wistar массой 200-220 грамм, полученных из вивария ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ. Первая группа животных – ложнооперированные крысы. Вторая – группа животных негативного контроля. Оставшимся крысам вводили исследуемое соединение и препараты сравнения, в качестве последних использовали: сулодексид (Вессел Дуэ Ф, Alfa Wasserman, Италия) в дозе 30 ЕВЛ, этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол, ФАРМАСОФТ) в дозе 30 мг/кг, б-липоевую кислоту (тиоктовая кислота, Октолипен, Фармстандарт) в дозе 50 мг/кг. Исследуемое соединение – -гидрокси-3,5-дитретбутил коричную кислоту (ATACL) вводили в дозе 100 мг/кг. Препараты сравнения и изучаемое соединение вводили *per os* после воспроизведения фокальной ишемии головного мозга (правосторонняя окклюзия средней мозговой артерии), а также ежедневно на протяжении 3-х дней. Исследование выполнено в 3 этапа. Для каждого этапа было сформировано 6 равных экспериментальных групп крыс по 10 особей в каждой. На первом этапе оценивали влияние 4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричной кислоты на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга крыс в условиях церебральной

ишемии методом ультразвуковой допплерографии при модификации синтеза эндогенного оксида азота (ацетилхолин (АЦХ) 0,1 мг/кг (Sigma-Aldrich), L-аргинин 150 мг/кг (Panreac), нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) 15 мг/кг (Sigma-Aldrich). Для оценки эндотелий-независимой вазодилатации вводили нитроглицерин (НТГ) в концентрации 0,007 мг/кг. На втором этапе регистрировали состояние антитромбогенных свойств сосудистого эндотелия по изменению концентрации тромбоксана A_2 ($ТХА_2$), коллаген – индуцированной агрегации тромбоцитов, концентрации Д-димеров коллагена и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), а также активности фактора фон Виллебранда (fW). На третьем этапе исследования изучали потенциально возможные механизмы эндотелиопротекторного действия 4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричной кислоты путем оценки антиоксидантной активности (определение концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) соединения ATACL, а также влияние данного вещества на активность изоферментов синтазы оксида азота (eNOS, nNOS, iNOS), концентрацию ассиметричного диметиларгинина (ADMA), определяемых методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты экспериментов обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США для операционной системы Windows). Вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения, данные выражали в виде $M \pm \sigma$. Полученные результаты проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. В случае подчинения данных законам нормального распределения для сравнения средних использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. В противном случае дальнейшую статистическую обработку результатов эксперимента проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. В результате первого блока экспериментов установлено положительное влияние изучаемого соединения на состояние вазодилатирующей функции эндотелия, выражаемое в сохранении сосудистого ответа на введение АЦХ и L-NAME (увеличение и снижение скорости мозгового кровотока на 30,7% ($p<0,05$) и 20% ($p<0,05$) соответственно), а также сниженной реакцией сосудов (по сравнению с группой животных негативного контроля) на введение L-аргинина (скорость церебрального кровотока увеличилась всего на 19,9%). При этом у крыс, получавших 4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричную кислоту, сосудистый ответ на введение АЦХ был незначительно (на 10%) выше, чем у животных, получавших сулодексид, а также на 52,7%

(p<0,05) и 44,1% (p<0,05) выше по сравнению с крысами, которым вводили мексидол и тиоктовую кислоту соответственно. При этом следует отметить, что эндотелий-независимая вазодилатация была сопоставима во всех экспериментальных группах животных.

Во второй серии экспериментов установлено сохранение антитромботического потенциала сосудистого эндотелия на фоне коррекции церебральной ишемии 4- гидрокси-3,5-дитретбутил коричной кислотой, выражаемое в снижении концентрации РФМК, Д-димеров и тромбоксана A_2 в 2,39 раза (p<0,05) на 49,1% (p<0,05) и в 3,42 раза (p<0,05) соответственно, а также активности фактора фон Виллебранда и степени коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов на 20,4% (p<0,05) и 37,7% (p<0,05) соответственно. При этом эффект от применения соединения ATACL был сопоставим с таковым у сулодексида и превосходил эффект мексидола и тиоктовой кислоты.

Оценивая потенциально возможные механизмы реализации эндотелиопротекторного действия соединения ATACL установлено, что применение 4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричной кислоты способствовало восстановлению проантиоксидантного равновесия на фоне фокальной ишемии головного мозга. Данный факт выражается в снижении концентрации МДА (по сравнению с группой крыс негативного контроля) на 52,6% (p<0,05) и ДК на 88,5% (p<0,05). Также на фоне введения 4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричной кислоты увеличилась активность ферментов антиоксидантной защиты: СОД – в 18 раз (p<0,05), каталазы – на 1456% (p<0,02) и глутатионпероксидазы – в 4,1 раза (p<0,05).

Кроме того, для соединения ATACL установлена способность модулировать активность NO – синтазной системы, что выражается в повышении активности eNOS на 114,2% (p<0,05), сопряженное с уменьшением активности nNOS и iNOS на 60,6% (p<0,05) и 61,9% (p<0,05) соответственно, и снижении концентрации ADMA на 83,9% (p<0,05).

Заключение. Таким образом, установлено, что в условиях недостаточности мозгового кровообращения применение 4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричной кислоты может способствовать сохранению эндотелиальной функции, выражаемой в восстановлении вазомоторной и антитромботической функции эндотелия. При этом в основе положительного эндотелиотропного влияния соединения ATACL может лежать способность данного соединения подавлять окислительный стресс и модулировать активность NOS, и устранять ингибирующее влияние ADMA на продукцию эндотелиального оксида азота. При этом по величине эндотелийпозитивного действия 4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричная кислота сопоставима с сулодексидом и превосходит мексидол и тиоктовую кислоту.

УДК: 615.21

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТРОПНЫХ СВОЙСТВ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ХИНАЗОЛИНА В АСПЕКТЕ «ВРЕМЯ-ЭФФЕКТ»

М.А. Самотруева[1], И.Н. Тюренков[2], А.А. Озеров[2], А.А. Цибизова[1]

[1] ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, кафедра фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии

[2] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, кафедра фармакологии и биофармации ФУВ, кафедра фармацевтической и токсикологической химии
E-mail: sasha3633@yandex.ru

Введение. В настоящее время наблюдается повышение общей заболеваемости, что связано со снижением иммунологической реактивности. Зачастую это связано с воздействием разнообразных внешних факторов, воздействующих на организм человека. Иммунные нарушения возникают как на фоне инфекционно-воспалительных процессов, так и вследствие соматической патологии. Неоспорим тот факт, что на фоне иммунопатологии развиваются аллергические, аутоиммунные, а также онкологические заболевания.

На фармацевтическом рынке представлено большое количество лекарственных препаратов с иммунотропной направленностью действия, но принимая во внимание тот факт, что иммунные нарушения, как правило, требуют многосторонней коррекции, включающей воздействие на различные звенья иммунной защиты, то разработка более совершенных лекарственных препаратов является актуальной проблемой. Принимая во внимание все вышесказанное, наряду с многофакторностью воздействия и высокой фармакологической активностью, иммунные препараты должны отвечать требованиям безопасности и нетоксичности. Так, на сегодняшний день особый интерес представляют производные хиназолинов, оказывающие разносторонние фармакологические эффекты, что

определяет возможность их применения в лечении различных заболеваний как инфекционных, так и соматических.

Цель данного исследования – изучение зависимости иммунотропных свойств нового производного хиназолина под лабораторным шифром «ВМА–13–04» от времени введения в организм.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на мышах обоего пола линии СВА в возрасте 3-4 мес. Животные содержались в соответствии с правилами лабораторной практики по проведению доклинических исследований. С целью проведения эксперимента животных разделили на группы по 9-10 особей: животные в контроле I получали эквиобъем дистиллированной воды; в контроле II – внутрибрюшинно однократно циклофосфамид в дозе 150 мг/кг; опытным животным вводили внутрибрюшинно производное хиназолина «ВМА–13–04» (в дозе 34 мг/кг) в разные сроки развития индуцированных циклофосфамидом нарушений. В опытной группе № 1 ежедневное профилактическое введение вещества «ВМА–13–04» начинали за три дня до введения циклофосфамида, курс составил – 3 инъекции. У животных опытной группы № 2 ежедневное терапевтическое введение вещества «ВМА–13–04» начинали на следующий день после введения циклофосфамида, курс также составил – 3 инъекции.

Иммунотропный эффект производного хиназолина «ВМА–13–04» оценивали по массе и клеточности иммунокомпетентных органов. Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программ STATISTICA 6.0 и электронных таблиц MS Excel с применением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считались результаты при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Применение циклофосфамида привело к снижению массы селезенки и тимуса соответственно на 28% и 18% ($p<0,05$). Количество спленоцитов и тимоцитов снизилось практически на 60% ($p<0,05$) и 65% ($p<0,05$) соответственно.

Введение изучаемой субстанции «ВМА–13–04», начиная за три дня до индукции ЦФА иммунных нарушений, способствовало увеличению (по сравнению с контролем II) массы селезенки на 15% ($p<0,05$), при этом количество клеток селезенки возросло на 23% ($p2>0,05$). Также в указанной группе животных отмечалось увеличение массы тимуса и количества в нем клеток тимуса на 24% ($p2>0,05$).

Применение исследуемой субстанции животным второй опытной группы на фоне развивающихся под влиянием ЦФА изменений повлек-

ло за собой увеличение массы селезенки на 30% ($p<0,05$) по сравнению с контролем II и количества спленоцитов более чем в 2 раза ($p<0,05$). При этом масса тимуса увеличилась практически на 35% ($p<0,05$), а количество тимоцитов возросло на 38% ($p2>0,05$).

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженном иммуномодулирующем эффекте нового производного хиназолина под лабораторным шифром «ВМА–13–04» как протективной, так и лечебной направленности в действии.

УДК 615.015:616.61:547.77

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТИГЛИКИРУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНОГО 1,2,4-ТРИАЗИНА – НА РАЗВИТИЕ НЕФРОПАТИИ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Е.В. Соколова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1,
кафедра фармакологии и биоинформатики,
кафедра патологической анатомии
E-mail: sokolova210795@gmail.com

Научный руководитель: с.н.с. лаборатории лекарственной безопасности НИИ фармакологии ВолгГМУ, к.м.н. В.А. Бабкова
Научный консультант: доцент кафедры патологической анатомии ВолгГМУ, к.м.н. Н.Г. Паньшин

Введение. Диабетическая нефропатия (ДН) наиболее распространенное осложнение сахарного диабета (СД), приводящее к развитию почечной недостаточности. Одним из основных этиопатогенетических факторов в развитии ДН считают неферментативное взаимодействие между свободными аминогруппами белков и карбонильными группами восстанавливающих сахаров, приводящее к формированию конечных продуктов гликирования (КПГ). В условиях хронической гипергликемии происходит гликирование структурных белков базальной мембраны почечных клубочков, накопление белков межклеточного матрикса, утолщается мембрана сосудов клубочка, развиваются необратимые изменения: гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз, нарушается фильтрационная и экскреторная функции почек. Эти процессы характеризуют финальные стадии развития нефропатии.

Отсутствие ингибиторов гликирования белков, применяемых в клинической практике, делает перспективным разработку антигликирующих веществ, направленных на профилактику осложнений сахарного диабета.

Цель исследования. Исследовать влияние антигликирующего вещества АВ-19 на функцию почек (*in vivo*) у крыс с экспериментальным сахарным диабетом (ЭСД).

Материалы и методы. Эксперименты проводили на 50-ти половоз-

релых беспородных крысах-самцах. ЭСД моделировали путем однократного внутривенного введения стрептозотоцина в дозе 45 мг/кг. Через неделю после введения цитотоксина животных с уровнем глюкозы более 16,5 ммоль/л распределяли по группам. Контрольным группам интактных животных и крысам с ЭСД внутрижелудочно вводили воду дистиллированную (1 мл/100 г); опытным группам – изучаемое вещество АВ-19 (20 мг/кг) и вещество сравнения аминогуанидин (50 мг/кг).

С целью определения функции почек каждые четыре недели крыс помещали на 24 часа в метаболические камеры для сбора мочи, чтобы исследовать суточную экскрецию альбумина и креатинина. По окончании эксперимента определяли уровень конечных продуктов гликирования в почках. Для проведения гистологического исследования из материала почек изготавливали срезы, которые окрашивали по Массону. Иммуногистохимические исследования (ИГХ) проводили с помощью моноклональных антител к фибронектину (GeneTex, F14) и карбоксиметиллизину (Abcam, CMS-10). Гистологические препараты фотографировали цифровой камерой Axiocam 105 color (Карл Цейс, Германия, 5 мегапикселей) на базе микроскопа Axiocam plus (Карл Цейс, Германия). При морфологическом исследовании оценивали наличие изменений в почечных тельцах, изменений соединительной ткани, наличие воспалительной инфильтрации. С помощью морфометрического метода исследования с использованием программы «ZEN Pro 2012», определяли площадь почечного тельца, площадь соединительной ткани сосудистого клубочка в почечном тельце и относительную площадь соединительной ткани сосудистого клубочка в почечном тельце. Статистическую обработку результатов проводили с использованием табличного редактора Microsoft Excel 2010 и ПО GraphPadPrism 5.0.

Результаты и обсуждение. После введения стрептозотоцина в крови крыс во всех экспериментальных группах наблюдали достоверное увеличение уровня глюкозы на всем протяжении эксперимента, превышающее значение интактной группы животных в среднем в 4 раза. Полученные результаты подтверждались увеличением уровня гликированного гемоглобина в среднем в 2,4 раза.

У животных с ЭСД на протяжении всего эксперимента регистрировали достоверное повышение уровня белка в моче по сравнению со значениями интактной группы крыс (в 2,6 раза – 1-й месяц, в 3,1 раза – 2-й месяц, в 3,9 раза – 3-й месяц). Вещества АВ-19 и аминогуанидин приводили к постепенному уменьшению выделения белка с мочой и снижали данный показатель через 3 месяца на 44,6% и 40% соответственно.

Нарушение экскреторной функции почек у животных с экспериментальным диабетом подтверждалось увеличением клиренса креатинина по сравнению с интактными животными (в 2,4 раза – 1-й месяц, в 13,2

раза – 2-й месяц, в 5,6 раза – 3-й месяц). Изучаемое соединение АВ-19 приводило к постепенной нормализации данного показателя и через 3 месяца уменьшало клиренс креатинина на 87,7% по сравнению с группой животных с ЭСД до показателей сопоставимых с интактными животными. Вещество сравнения аминогуанидин не приводило к столь выраженному терапевтическому эффекту и снижало клиренс креатинина на 52,6%.

Кроме того, у животных с ЭСД по отношению к показателю группы интактного контроля было обнаружено увеличение уровня КПГ в ткани почек на 32,6%. Вещества АВ-19 и аминогуанидин приводили к достоверному уменьшению содержания конечных продуктов гликирования в почках экспериментальных животных на 24,1% и 17,1% соответственно.

Полученные данные были подтверждены гистологическими методами исследования ткани почек крыс всех изучаемых групп. При проведении морфометрического исследования микропрепаратов почек животных с экспериментальным сахарным диабетом, окрашенных по Массону, было выявлено, что площадь клубочка недостоверно уменьшалась на 25%, а площадь соединительной ткани клубочков увеличивалась в 7,3 раза по сравнению с интактными животными ($p<0,05$), что связано с дистрофическими изменениями в почечных тельцах. При этом наблюдали увеличение относительной площади соединительной ткани в 9,7 раза ($p<0,05$). Полученные результаты были подтверждены при использовании антител против фибронектина и конечных продуктов гликирования. Так, показатели площадей фибронектин- и КПГ-позитивного материала у животных с ЭСД увеличивались в 2,2 раза и 3,5 раза соответственно по сравнению с интактными крысами.

При проведении морфометрического исследования срезов почек животных, получавших вещество АВ-19, выявлено увеличение площади клубочка на 27,7% и снижение площади соединительной ткани на 33,3% по сравнению с показателями крыс с ЭСД, причем относительная площадь соединительной ткани уменьшалась на 47,8%. При проведении морфометрического иммуногистохимического исследования срезов почек данной группы животных, было показано уменьшение площадей фибронектин- и КПГ-позитивного материала на 38,6% и 61,8% соответственно по сравнению с животными с ЭСД. При этом по всем критериям оценки изучаемое вещество АВ-19 было сопоставимо либо превышало вещество сравнения аминогуанидин.

Заключение. Таким образом, биохимический и морфометрический анализ показал, что новое антигликирующее вещество АВ-19 нормализует экскреторную и фильтрационную функции почек, снижает содержание конечных продуктов гликирования в почечной ткани и уменьшает выраженность дистрофических изменений в почечных клубочках.

УДК 615.03:547.853

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРОЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4-(ОНА) НА ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

***Е.И. Хури*[1,2]**

[1] Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии

[2] Lebanese University.Lebanon, Tripoli, st.Damn Faraz
e-mail: elena.belova@hotmail.com

Научный руководитель: зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии доц. д-р.мед.н. Воронков А.В.

Цель исследования: оценить влияние производных пиримидин-4-она на показатели антиоксидантной системы в условиях экспериментально вызванной черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы: Исследование проводилось на 60 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 220-250 грамм, полученных из вивария ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ и разделенных на 6 равных групп по 10 особей в каждой. Первую из которых составили ложнооперированные крысы. Вторую – животные с экспериментально вызванной ЧМТ, не получавшие фармакологическую поддержку, в третью, четвертую и пятую группы вошли животные получавшие субстанции PDEMGly, P 217 и PDEMGG. В шестой группе были животные, получавшие препарат сравнения: этилметилгидроксипиридинасукцинат (Мексидол, ФАРМАСОФТ) в дозе 30 мг/кг. Исследуемые соединения - вводили в дозе 50 мг/кг. Препарат сравнения и изучаемые соединения вводили внутрибрюшинно, после воспроизведения экспериментальной черепно-мозговой травмы (методом свободного падения груза массой 150 г из полой трубы высотой 50 см на теменно-затылочную область головы), а также ежедневно на протяжении 7-ми суток. По истечении указанного срока всех животных декапитировали под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг) и извлекали головной мозг. В гомогенате головного мозга крыс определяли содержание диеновых конъюгатов – ДК и ма-

лонового диальдегида-МДА. В постъядерной фракции головного мозга оценивали активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы.

Результаты экспериментов обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США для операционной системы Windows). Вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения, данные выражали в виде M±σ. Полученные результаты проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. В случае подчинения данных законам нормального распределения для сравнения средних использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. В противном случае дальнейшую статистическую обработку результатов эксперимента проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования было установлено, что у крыс группы негативного контроля по сравнению с ложнооперированными животными наблюдалось повышение содержания МДА и ДК в 5,5 раз (P<0,05) и 2,4 раза (P<0,05) соответственно. Также у крыс с ЧМТ снизилась активность ферментов эндогенной защиты: СОД в 2,7 раза (P<0,05), ГП – в 3,7 раза (P<0,05) и каталазы в 3,5 раза (P<0,05).

Применение мексидола на фоне ЧМТ способствовало сохранению активности ферментов эндогенной АОЗ, что отражалось в повышении относительно группы животных с ЧМТ активности СОД, ГП и каталазы в 2,6 раз (P<0,05), 2,6 (P<0,05) и 2,4 раза (P<0,05) соответственно. Также при применении мексидола у крыс с ЧМТ наблюдалось снижение (по сравнению с группой крыс негативного контроля) содержания МДА и ДК на 70% (P<0,05) и 42% (P<0,05). Применение изучаемых соединений оказало положительное влияние на активность ферментов АОЗ. Так при применении соединения PDEMGG происходило повышение активности СОД, ГП и каталазы в 2,1 раза (P<0,05), в 1,94 (P<0,05) и в 1,86 раз (P<0,05) соответственно, также наблюдалось уменьшение содержания МДА и ДК на 45,5% (P<0,05) и 42,3% (P<0,05) соответственно, относительно крыс группы негативного контроля.

На фоне введения соединения PDEMGly отмечено увеличение активности СОД, ГП и каталазы в 1,82 раза (P<0,05), в 1,88 раз (P<0,05) и в 2 раза (P<0,05) соответственно, при снижении содержания МДА и ДК на 42,4% (P<0,05) и 42,2% (P<0,05) по сравнению с крысами группы негативного контроля.

Внутрибрюшинное введение соединения Р 217 увеличило актив-

ность СОД, ГП и каталазы в 1,94 раза (P<0,05), в 1,89 раз (P<0,05) и в 1,77 раз (P<0,05), а также способствовало уменьшению содержания МДА и ДК на 57,6% (P<0,05) и 27% (P<0,05) относительно группы крыс с экспериментальной ЧМТ.

Заключение. В результате проведенного эксперимента установлено, что в условиях ЧМТ применение производных пиримидин-4-она способствовало предотвращению чрезмерной активации процессов перекисного окисления липидов, что отражалось в увеличении активности ферментов СОД, ГП и каталазы, а также в уменьшении накопления МДА и ДК.

УДК 616.831-005.4

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4(1Н)-ОНА НА РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГООБМЕНА НА ФОНЕ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Н.Б. Шабанова, И.С. Шаталов

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11,
кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии
E-mail: Vahlushina@mail.ru

Научный руководитель: зав. кафедрой фармакологии
с курсом клинической фармакологии ПМФИ, доц., д.м.н. Воронков А.В.

Цель исследования. Изучить влияние производных пиримидин-4(1н)-она на развитие когнитивного дефицита и некоторые показатели энергообмена на фоне ишемии головного мозга крыс.

Материалы и методы. Глобальную ишемию головного мозга моделировали путем билатеральной окклюзии общих сонных артерий под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг). Эксперимент выполнен в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств под ред. А.Н. Миронова» (2012 г.). Исследование проводилось на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 220-250 грамм, предварительно рандомизированных по весу и поведенческой активности. Животные были разделены на 6 равных групп по 10 особей в каждой. Экспериментальные вещества (группа 1 – PIR-10 и группа 2 – PIR-4) вводили в дозе 50 мг/кг. В качестве препаратов сравнения были использованы кавинтон (3,2 мг/кг) – группа 3 и циннаризин (5,6 мг/кг) – группа 4. Пятая (ложнооперированные животные – ЛО) и шестая (крысы негативного контроля – НК) группы получали 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме. Исследуемые вещества, препараты сравнения и физ. раствор вводились внутрибрюшинно в течение десяти дней перед воспроизведением острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Для оценки изменения когнитивных и мнестических функций через сутки после моделирования ишемии головного мозга использовали тесты пассивного (УРПИ) и активного (ТЭИ) избегания аверсивной среды. Затем осуществляли забор крови, с последующим получением сыво-

ротки для биохимических исследований. Содержание лактата измеряли спектрофотометрически (длина волны 500 нм). Потребление глюкозы мозговой тканью вычисляли по разнице артериальной и венозной крови. Обработку данных проводили методом вариационной статистики. Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения данных использовали параметрический t-критерий Стьюдента. В случае ненормального распределения данных статистическую обработку проводили с использованием U-критерия Мана-Уитни. Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95% ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение. Перевязка общих сонных артерий у крыс группы негативного контроля вызывала уменьшение времени захода в темный отсек в тесте УРПИ и увеличение количества заходов. Повторных заходов в темную камеру у ложнооперированной группы крыс не наблюдалось. Количество животных группы НК, посетивших темный отсек составило 66,67%, а время захода относительно данных до опыта увеличилось с 29,1±5,55 до 41±4 с. Кавинтон и циннаризин незначимо уменьшали число заходов животных в темный отсек до 60% и 50% соответственно. Однако время захода крыс в темный отсек достоверно увеличилось как у кавинтона – на 105,01%, так и у циннаризина – на 182,7% в сравнении с животными группы негативного контроля. У групп крыс, которым вводили изучаемые соединения, количество посещений животными темного отсека составило у PIR-10 – 33,33% и у PIR-4 –40 %. При этом время захода относительно исходных данных увеличилось на 236,17% у животных, получавших PIR-10 и на 103% у крыс группы PIR-4, что было статистически достоверным относительно НК группы животных.

90% ложнооперированных крыс после моделирования ОНМК вновь решили экстраполяционную задачу, время подныривания уменьшилось с 53,2±4,3 до 8,56±1,1. Процент животных группы НК, решивших тест экстраполяционного избавления, снизился до 33,33%, при этом латентный период решения задачи уменьшился лишь на 5,14% относительно исходных показателей (62,2±12,08 с). Показатели группы крыс, которым вводили кавинтон, достоверно не отличались от группы животных НК: количество поднырнувших – 60%, время подныривания снизилось на 10,82% относительно исхода (58,3±5,21 с). Циннаризин статистически значимо уменьшал латентный период решения ТЭИ на 77,61% относительно исхода и на 79,24% в сравнении с контрольной группой. Тем не менее, лишь 50% крыс, получавших циннаризин, справились с задачей экстраполяционного избавления. Все крысы, получавшие внутрибрюшинно экспериментальные вещества PIR-10 и PIR-4, выполнили тест

экстраполяционного избавления. Латентное время на принятие решения относительно данных до опыта (PIR-10 – 55,2±7,26; PIR-4 – 49,3±10,63) снизилось на 36% и 46,45% у PIR-10 и PIR-4 соответственно. В сравнении с контрольной группой время подныривания было достоверно ниже на 40,12% у крыс, которым вводили PIR-10 и на 55,25% у крыс, получавших PIR-4.

Исходя из полученных показателей в ТЭИ и УРПИ, можно предположить, что исследуемые вещества в большей мере, чем препарат сравнения кавинтон и сопоставимо с циннаризином улучшают состояние когнитивных и мнестических функций у крыс в условиях глобальной ишемии головного мозга.

Уровень молочной кислоты группы крыс негативного контроля в 5,5 раз превысил показатель ложнооперированных животных и составил 11,4±0,03 ммоль/л, что говорит о выраженном лактатацидозе. На фоне введения исследуемых веществ PIR-10 и PIR-4 содержание лактата было достоверно ниже группы НК на 65,01% и 68,1%. Препараты сравнения циннаризин и кавинтон статистически значимо снижали содержание молочной кислоты в сравнении с контрольной группой животных на 62,1% и 57,2% соответственно. Стоит отметить, что применение вещества PIR-4 также достоверно уменьшало содержание лактата относительно препаратов сравнения (кавинтона – на 25,4%, циннаризина – на 15,7%), на фоне введения PIR-10 уровень молочной кислоты был ниже на 18,44% относительно группы крыс, получавших внутрибрюшинно кавинтон. Данные показатели могут свидетельствовать об улучшении процессов энергетического обмена у крыс в постишемическом периоде.

Несмотря на значительное повышение уровня глюкозы, у крыс в условиях ОНМК у группы негативного контроля наблюдается существенное снижение (в 4,8 раз) потребления глюкозы мозговой тканью в сравнении с ложнооперированными животными. На фоне применения PIR-4 и PIR-10 процент утилизации глюкозы достоверно превысил показатель контрольной группы 3,2 раза и в 2,01 раза соответственно.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что препараты сравнения кавинтон и циннаризин, а в большей степени экспериментальные вещества PIR-4 и PIR-10 предупреждают развитие глубоких нарушений энергообмена, за счет увеличения потребления глюкозы тканями мозга на фоне ОНМК и, таким образом, предотвращают развитие молочнокислого ацидоза.

Заключение:

1. Перевязка общих сонных артерий сопровождается нарушением памятного следа (67% крыс повторно зашли в темный отсек в УРПИ и

такое же количество животных не решили ТЭИ). Наблюдается значительный лактатацидоз (11,4±0,03 ммоль/л) и снижение потребления глюкозы тканями мозга до 5%.

2. Экспериментальные вещества PIR-10 и PIR-4 улучшают когнитивные и мнестические функции в большей степени, чем препарат сравнения кавинтон и сопоставимо с циннаризином.
3. Профилактическое введение соединений PIR-10 и PIR-4 статистически значимо уменьшило возникший молочнокислый ацидоз, а также повысило потребление глюкозы относительно группы НК.
4. Полученные данные позволяют предполагать у экспериментальных соединений PIR-10 и PIR-4 наличие церебропротекторной активности, а также доказывают целесообразность дальнейшего глубокого изучения производных пиримидин-4(1H)-она в качестве потенциальных церебропротекторов.

УДК 547.918:547.466.2:543.42

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ САПОНИНОВ С КОФЕИНОМ

Л.А. Яковишин[1], В.И. Гришковец[2], Е.Н. Корж[1]

[1]ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет» Минобрнауки России,
299012, Россия, г. Севастополь, ул. Университетская, д. 33,
кафедра «Химия»
E-mail: chemsevntu@rambler.ru

[2]Таврическая академия ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минобрнауки России,
295007, Россия, г. Симферополь, пр-т Вернадского, д. 4,
кафедра общей и физической химии

Введение. Алкалоид кофеин (Caf) стимулирует центральную нервную систему, ослабляет действие снотворных и наркотических препаратов, обладает мочегонным свойством и усиливает сердечную деятельность. Ранее было рассмотрено взаимодействие Caf с различными углеводсодержащими метаболитами.

В настоящее время широко изучается молекулярное капсулирование различных биологически активных веществ с помощью тритерпеновых гликозидов. Оно приводит к снижению терапевтических доз, улучшению растворимости, повышению биодоступности, снижению побочных эффектов и расширению спектра биологической активности лекарственных веществ. Ранее были получены молекулярные комплексы глицирризиновой кислоты, преобладающего тритерпенового гликозида корней солодки *Glycyrrhiza glabra* L., и ее моноаммонийной соли (глицирама, GC, рис. 1). В качестве молекулярных носителей различных фармаконов также предложены главные гликозиды плюща α-хедерин (гликозид **1**, рис. 1) и хедерасапонин С (гликозид **2**, рис. 1).

Цель. Получить супрамолекулярные комплексы сапонинов плюща и солодки с Caf, установить их состав и подтвердить комплексообразование различными физико-химическими методами.

Материалы и методы. Комплексы получены жидкофазным способом. Комплексообразование изучено методами изомолярных серий и ИК-Фурье-спектроскопии.

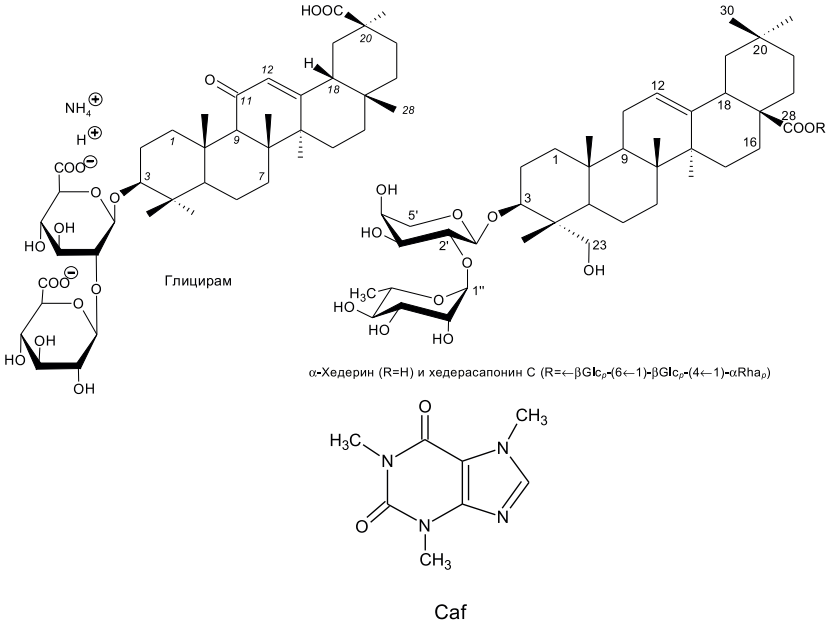

Рисунок 1 – Строение глицирама, гликозидов плющей и кофеина

Результаты и обсуждение. Для комплексов гликозидов плюща **1** и **2** с Caf максимумы изомолярных кривых находятся в области молярного отношения ≈2. Для комплекса Caf с GC получено молярное отношение ≈1. Это указывает на состав комплексов гликозид–Caf как 2:1 и 1:1, соответственно. Для комплекса Caf и GC по методу Бабко А.К. рассчитали константу устойчивости. Она равна $5{,}34 \cdot 10^4$ M^{-1}.

Наличие межмолекулярных взаимодействий в комплексах подтверждали методом ИК-спектроскопии. Установлено, что образуются водородные связи между группами C=O пиримидинового и атомом азота имидазольного колец Caf и OH-группами моносахаридных остатков **1** и **2**, а GC связывается с Caf водородными связями при участии гидроксильных и карбоксильных групп ($C{=}O_{Caf}\cdots H{-}O_{GC}$ и $=N{:}_{Caf}\cdots H{-}O_{GC}$). При образовании комплексов имеют место и гидрофобные контакты.

Заключение. Получены комплексы Caf с гликозидами плюща состава 1:2 и с GC состава 1:1. Константа устойчивости комплекса GC–Caf составляет $5{,}34 \cdot 10^4$ M^{-1}. При взаимодействии веществ образуются водородные связи, а также имеют место гидрофобные контакты, которые объясняют высокую устойчивость их супрамолекулярных комплексов.

УДК 616.45-001.1/.3:616.89-008.447

ИЗУЧЕНИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СЕМАКСА В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАЦИОННОГО СТРЕССА

А.Л. Ясенявская, М.А. Самотруева

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава Россиии, 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, кафедра фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии.

Научный руководитель: зав. кафедрой фармакогнозии фармацевтической технологии и биотехнологии, д.м.н М.А. Самотруева E-mail: yasen_9@mail.ru

В последнее время проблема чрезмерной информационной нагрузки приобретает все большее значение в связи с возрастающими требованиями, предъявляемые к возможностям человека получать и обрабатывать различные виды информации. В связи с этим важно знать не только психологические и поведенческие особенности, обеспечивающие адаптацию личности в условиях информационной нагрузки, но и способы коррекции последствий данного вида стресса.

На данный момент перспективным является поиск стресспротекторов из группы нейропептидов, представляющих собой эндогенные соединения, играющие важную роль в формировании компенсаторно-приспособительных реакций организма и регулирующие важные гомеостатические функции. Зарегистрированный представитель данной группы – Семакс (синтетический аналог кортикотропина), являясь единственным индивидуальным пептидом, применяется в клинической практике как нейрометаболический стимулятор и нейропротектор. С целью расширения возможностей практического применения препарата актуальными являются исследования различных аспектов его фармакологического действия как на экспериментальном, так и на клиническом этапах.

В связи с вышеизложенным, **целью данного исследования** является изучение влияния синтетического аналога кортикотропина – Семакса на поведенческие показатели лабораторных животных в условиях информационной нагрузки.

Материалы и методы. Экспериментальная работа проведена на

крысах-самцах в возрасте 6–8 месяцев. Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми «Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986) и Приказу Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Всех экспериментальных животных синхронизировали по питанию и обеспечили им свободный доступ к воде. Были сформированы группы, по 10 особей в каждой: группа «Контроль», состоящая из животных, которые находились в условиях стандартного содержания; группа «Стресс», состоящая из особей, которые подвергались воздействию информационного стресса в течение 20 дней; группа «Стресс + Семакс», состоящая из крыс, которые были подвергнуты воздействию информационного стресса, а также получавшие интраназально 0,1% раствор Семакса в дозе 150 мкг/кг/сут в течение 20 дней.

Модель информационного стресса основана на формировании пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте. С целью усложнения задачи, поставленной перед животными, структуру лабиринта меняли каждый день.

Оценку анксиолитического действия Семакса проводили по результатам изучения особенностей поведения животных в Суок-тесте. Данный тест, представляет собой комплекс из нескольких поведенческих моделей, позволяющих вести регистрацию большинства реакций: от локомоции и исследовательской активности до вегетативных маркеров поведения. Данная новая поведенческая модель рекомендована для проведения скрининга препаратов с целью изучения психотропных эффектов, а также в нейрофизиологии для анализа функциональной активности мозга.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты и обсуждение. Данные, полученные в ходе изучения психоэмоционального состояния животных, подверженных воздействию информационного стресса, свидетельствуют о формировании тревожно-депрессивных нарушений. В условиях Суок-теста у крыс на фоне информационного стресса были выявлены следующие изменения поведения как в светлом, так и в темном отсеках теста: статистически значимое снижение локомоторной активности, а именно числа посещенных сегментов; исследовательской активности – количество остановок в отсеке, «заглядывания» вниз, направленные движения головой. Кроме того, наблюдалось снижение времени нахождения в аверсивной поло-

вине теста более чем на 30% (p<0,05) и увеличение латентного периода выхода из центра более чем на 70% (p<0,01) по сравнению с группой «контроль». Следует отметить, что у стрессированных животных в обоих отсеках Суок-теста относительно контрольной группы отмечалось статистически значимое увеличение остановок на границе, эпизодов «соскальзывания» задних лап, количества фекальных болюсов, актов кратковременного груминга, а также был зафиксирован фризинг. Оценка комплексных этологических показателей в светлом и темном отсеках теста показала, что на фоне информационного стресса статистически значимо снизились средняя скорость (посещенные сегменты/время в отсеке) в среднем на 50% (p<0,01 и p<0,05 соответственно), среднее расстояние между остановками (посещенные сегменты/число остановок) в среднем на 60% (p<0,001) и средняя скорость движения (посещенные сегменты/300 с) на 55% (p<0,001) и 60% (p<0,001) соответственно по сравнению с контрольной группой.

При изучении влияния Семакса на поведенческие реакции животных, подвергшихся воздействию информационного стресса, в Суок-тесте выявлено увеличение количества посещенных сегментов и остановок в отсеке, числа «заглядываний» вниз, переходов через центральную зону теста как в светлом, так и в темном отсеках. Кроме того, установлено, что введение Семакса на фоне стресса способствовало увеличению времени пребывания в светлом отсеке теста более чем в 2 раза (p<0,01) и уменьшению времени ЛП выхода из центра на 65% (p<0,001) по сравнению с группой стрессированных животных. Следует отметить, что в условиях введения изучаемого пептида на фоне информационной нагрузки сократились частота соскальзывания задних лап, количество остановок на границе, актов кратковременного груминга и количество фекальных болюсов, а также значительно уменьшился период фризинга по сравнению со стрессированными животными. Введение Семакса стрессированным животным привело к увеличению комплексных этиологических показателей как в светлом, так и в темном отсеках теста: средняя скорость – на 55% (p<0,05) и в 2 раза (p<0,01) соответственно; среднее расстояние между остановками – в 6,5 раза (p<0,001) и на 20% (p<0,05) соответственно; средняя скорость движения – в 3,5 раза (p<0,001) и 2,6 раза (p<0,001) соответственно.

Заключение. Результаты, полученные в ходе изучения психоэмоционального состояния животных, подверженных воздействию информационного стресса, свидетельствуют о формировании у крыс тревожно-депрессивного состояния, что подтверждалось снижением показателей локомоторной активности и ориентировочно-исследовательского пове-

дения, усилением кратности актов кратковременного груминга, увеличением количества фекальных болюсов и фиксацией фризинга.

Сведения, полученные в ходе экспериментального изучения выраженности психотропной активности Семакса, свидетельствуют о способности данного препарата в условиях информационной нагрузки проявлять анксиолитическое и антидепрессивное действие, устраняя тревожно-депрессивные изменения психоэмоционального состояния. Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать Семакс как эффективное средство с широким спектром антистрессорного влияния.

Материалы III международной
научно-практической конференции

«АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ: ОТ МОЛЕКУЛЫ К ЛЕКАРСТВУ»

г. Пятигорск, 16–17 ноября 2017

Подписано в печать 14.11.2017
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 4,42
Тираж 100 экз. Заказ № 1798

Отпечатано в типографии
ООО «Рекламно-информационное агентство на КМВ»
Пятигорск, ул. Февральская, 54, тел. (8793) 33-36-56, 39-09-03 (факс)