ISSN 0869-2092

Экспериментальная и клиническая ФАРМАКОЛОГИЯ

Приложение

2018

V СЪЕЗД ФАРМАКОЛОГОВ РОССИИ
ЯРОСЛАВЛЬ | 2018

V съезд фармакологов России

«НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ПОИСКА И СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ»

МАТЕРИАЛЫ СЪЕЗДА

14 – 18 мая 2018 года
г. Ярославль

ФОЛИУМ
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

ISSN 0869-2092

РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ФАРМАКОЛОГОВ

Экспериментальная и клиническая ФАРМАКОЛОГИЯ

2018 Том 81 Приложение

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ОСНОВАН В ИЮНЕ 1938 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор
В. П. Фисенко

Р. С. Мирзоян
(ответственный секретарь)

Д. А. Харкевич
Т. А. Воронина
Е. Н. Карева
В. Г. Кукес
В. А. Макаров
О. С. Медведев
В. И. Метелица
Г. Г. Незнамов
Р. Д. Сейфулла
С. Б. Середенин
А. К. Стародубцев
В. В. Чурюканов
Н. Л. Шимановский
В. В. Яснецов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В. П. Акопян (Ереван)
Э. Б. Арушанян (Ставрополь)
Л. Х. Алликметс (Тарту)
В. В. Гацура (Москва)
У. Б. Закиров (Ташкент)
Ф. С. Зарудий (Уфа)
А. З. Зурдинов (Бишкек)
Н. Н. Каркищенко (Москва)
Р. С. Кузденбаева (Актюбинск)
Д. Н. Лазарева (Уфа)
Ш. М. Омаров (Махачкала)
В. И. Петров (Волгоград)
К. М. Резников (Воронеж)
Н. С. Сапронов (Санкт-Петербург)
А. А. Спасов (Волгоград)
И. Н. Тюренков (Волгоград)
Л. А. Усов (Иркутск)
И. С. Чекман (Киев)
Ю. Н. Чернов (Воронеж)
П. Д. Шабанов (Санкт-Петербург)

М. И. Горюн – зав. редакцией
тел.: +7 (499) 258-08-28, доб. 18

АДРЕС РЕДАКЦИИ
Москва, Дмитровское шоссе, 157

Адрес для переписки:
127238, Москва, а/я 42
Тел.: +7(499) 258-08-28, доб. 18

E-mail: ekf@folium.ru
Интернет: ekf.folium.ru

ИЗДАТЕЛЬ

Издательский дом «Фолиум»

АДРЕС ИЗДАТЕЛЬСТВА

Россия, 127411, Москва, Дмитровское шоссе, 157

Тел.: +7 (499) 258-08-28
info@folium.ru
www.folium.ru

Подписано в печать 16.04.2018. Формат 60 × 80 1/8

Оригинал-макет выполнен в издательстве «Фолиум»
Отпечатано в типографии Издательского дома «Фолиум»

RUSSIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF PHARMACOLOGY

Experimental and clinical PHARMACOLOGY

2018 Vol. 81 Supplement

MONTHLY SCIENTIFIC-THEORETICAL JOURNAL
ESTABLISHED JUNE 1938

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief
V. P. Fisenko

R. S. Mirzoian
(Executive Secretary)

D. A. Kharkevich
T. A. Voronina
E. N. Kareva
V. G. Kukes
V. A. Makarov
O. S. Medvedev
V. I. Metelitsa
G. G. Neznamov
R. D. Seifulla
S. B. Seredenin
A. K. Starodubtsev
V. V. Churyukanov
N. L. Shimanovskii
V. V. Yasnetsov

EDITORIAL COUNSIL

V. P. Akopyan (Erevan)
Й. B. Arushanyan (Stavropol')
L. Kh. Allikmets (Tartu)
V. V. Gatsura (Moskva)
U. B. Zakirov (Tashkent)
F. S. Zarudii (Ufa)
A. Z. Zurdinov (Bishkek)
N. N. Karkishchenko (Moscow)
R. S. Kuzdenbaeva (Aktyubinsk)
D. N. Lazareva (Ufa)
Sh. M. Omarov (Makhachkala)
V. I. Petrov (Volgograd)
K. M. Reznikov (Voronezh)
N. S. Sapronov (St.-Petersburg)
A. A. Spasov (Volgograd)
I. N. Tyurenkov (Volgograd)
L. A. Usov (Irkutsk)
I. S. Chekman (Kiev)
Yu. N. Chernov (Voronezh)
P. D. Shabanov (St.-Petersburg)

M. I. Goryun – Staff Editor

EDITORIAL'S ADDRESS

157 Dmitrovskoe shosse,
Moscow, 127411, Russia

Address for correspondence:
127238, Moscow, P.O.Box 42

Tel.: +7 (499) 258-08-28, ext. 18
E-mail: ekf@folium.ru
Internet: ekf.folium.ru

PUBLISHER

Folium Publishing House

PUBLISHER'S ADDRESS

157 Dmitrovskoe shosse, Moscow, 127411, Russia

Tel.: +7 (499) 258-08-28
info@folium.ru
www.folium.ru

Printed by Folium Publishing House

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное агентство научных организаций
Правительство Ярославской области
Российская академия наук
Российское научное общество фармакологов
НИИ фармакологии имени В. В. Закусова
Ярославский государственный медицинский университет
Ассоциация современной фармацевтической промышленности
и инновационной медицины Ярославской области
Ассоциация клинических фармакологов
Центр трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова ЯГПУ

V съезд фармакологов России

«НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ПОИСКА И СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ»

МАТЕРИАЛЫ СЪЕЗДА

14 – 18 мая 2018 года
г. Ярославль

Издательский дом «Фолиум»
Москва, 2018

Редакционная коллегия:

В. П. Фисенко, Р. С. Мирзоян, Д. А. Харкевич, Т. А. Воронина, Е. Н. Карева,
В. Г. Кукес, В. А. Макаров, О. С. Медведев, В. И. Метелица, Г. Г. Незнамов, Р. Д. Сейфулла,
С. Б. Середенин, А. К. Стародубцев, В. В. Чурюканов, Н. Л. Шимановский, В. В. Яснецов

Ответственные за выпуск:

Е. А. Вальдман, Л. Г. Колик, В. А. Крайнева

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Организационный комитет съезда

Почетный председатель:

Харкевич Дмитрий Александрович — академик РАН

Сопредседатели:

Середенин Сергей Борисович — президент РНОФ, академик РАН (Москва)
Селезнев Игорь Юрьевич — заместитель Председателя Правительства Ярославской области (Ярославль)
Петров Владимир Иванович (Волгоград) — главный клинический фармаколог Минздрава России, академик РАН

Заместители председателя:

Вальдман Елена Артуровна (Москва)
Хохлов Александр Леонидович (Ярославль)

Члены оргкомитета:

Арушанян Эдуард Бениаминович (Ставрополь)
Белозерцев Юрий Алексеевич (Чита)
Брюханов Валерий Михайлович (Барнаул)
Вахитова Юлия Венеровна (Москва)
Венгеровский Александр Исаакович (Томск)
Волчегорский Илья Анатольевич (Челябинск)
Воронина Татьяна Александровна (Москва)
Габибов Александр Габибович (Москва)
Галенко-Ярошевский Павел Александрович (Краснодар)
Гараев Рамиль Суфиахметович (Казань)
Гудашева Татьяна Александровна (Москва)
Дурнев Андрей Дмитриевич (Москва)
Дыгай Александр Михайлович (Томск)
Жданов Вадим Вадимович (Томск)
Жердев Владимир Павлович (Москва)
Звартау Эдвин Эдуардович (Санкт-Петербург)
Зиганшина Лилия Евгеньевна (Казань)
Зиганшин Айрат Усманович (Казань)
Каграманян Игорь Николаевич (Москва)
Каркищенко Николай Николаевич (Москва)
Колик Лариса Геннадьевна (Москва)
Кукес Владимир Григорьевич (Москва)
Личиницер Михаил Романович (Москва)
Макляков Юрий Степанович (Ростов-на-Дону)
Мирзоян Рубен Симонович (Москва)
Мясоедов Николай Федорович (Москва)
Новиков Василий Егорович (Смоленск)
Оковитый Сергей Владимирович (Санкт-Петербург)
Омаров Шамиль Магомедович (Махачкала)
Пиотровский Левон Борисович (Санкт-Петербург)
Покровский Михаил Владимирович (Белгород)
Раков Андрей Александрович (Ярославль)
Резников Константин Михайлович (Воронеж)
Сапронов Николай Сергеевич (Санкт-Петербург)
Спасов Александр Алексеевич (Волгоград)
Сычев Дмитрий Алексеевич (Москва)
Ткачук Всеволод Арсеньевич (Москва)
Тюренков Иван Николаевич (Волгоград)
Удут Владимир Васильевич (Томск)
Фисенко Владимир Петрович (Москва)
Фролов Максим Юрьевич (Волгоград)
Чехонин Владимир Павлович (Москва)
Шабанов Петр Дмитриевич (Санкт-Петербург)
Шимановский Николай Львович (Москва)
Якушева Елена Николаевна (Рязань)
Яркова Милада Альнордовна (Москва)

Программный комитет:

Середенин С. Б. (председатель), Колик Л. Г. (зам. председателя), Хохлов А. Л. (зам. председателя), Вахитова Ю. В., Гудашева Т. А., Дурнев А. Д., Звартау Э. Э., Шимановский Н. Л.

Локальный организационный комитет:

Хохлов Александр Леонидович — заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор — **председатель**

Лаптева Ирина Владимировна — менеджер по развитию бизнеса ООО «КлинФармИнвест» — **секретарь**

Баранов Андрей Анатольевич — проректор по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор

Замиралова Татьяна Борисовна — руководитель территориального органа Росздравнадзора по Ярославской области

Корсаков Михаил Константинович — директор Центра трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова ФГБОУ ВО ЯГПУ им. К. Д. Ушинского, к.х.н.

Новиков Юрий Васильевич — президент ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор

Павлов Алексей Владимирович — ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор

Парамонов Иван Тимофеевич — председатель Правления Ассоциации современной фармацевтической промышленности и инновационной медицины Ярославской области

Раков Андрей Александрович — зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор

Саитгареев Руслан Ренатович — директор Департамента здравоохранения Ярославской области

Степанова Елена Олеговна — и.о. ректора ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет»

Адрес оргкомитета:

Кафедра клинической фармакологии Ярославского государственного медицинского университета, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5
Тел. 8(4852) 460935, alekskhokhlov@yandex.ru
Лаптева Ирина Владимировна +7(4852) 59-47-79 iv lapteva@cphinvest.ru

Место проведения съезда — Ярославль, Которосльная набережная, 53, конгресс-центр «Миллениум»

Сайт съезда http://www.pharm2018.ru/

Генеральный партнер:

Официальные партнеры:

Информационный партнер:

Съезд частично поддержан Российским фондом фундаментальных исследований (грант РФФИ 18-015-20009)

Дорогие коллеги!

Съезд фармакологов — главный научный форум специалистов, ведущих поиск и изучение новых лекарств, осуществляющих их разработку и внедрение в медицинскую практику. Съезд проводится каждые пять лет для рассмотрения актуальных проблем фармакологии, выработки стратегии создания оригинальных фармакологических препаратов исходя из достижений фундаментальной науки.

Ярославль избран местом проведения съезда как центр, наиболее динамично развивающий фармацевтическую промышленность, имеющий безусловные успехи в этой области. Плодотворное взаимодействие ученых фармакологов со специалистами Ярославского фармацевтического кластера даст новый импульс в развитии научных и промышленных учреждений региона, в решении проблем совершенствования фармакотерапии, импортозамещения, формирования экспортного потенциала.

Дискуссии на съезде и принятые решения будут способствовать развитию связей академической науки с фармацевтическими предприятиями реального сектора экономики, совершенствованию фармакотерапии, импортозамещению и формированию экспортного потенциала.

Материалы съезда будут освещены в научной прессе и средствах массовой информации.

Президент РНОФ, академик РАН
С. Б. Середенин

Фармакодинамическая толерантность как фактор, ограничивающий успех трансляционных исследований в психиатрии

Беспалов А. Ю.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, anton.bespalov@gmail.com

Несмотря на стремительный рост инвестиций и бурное развитие технологий, поиск и исследование биологических характеристик новых лекарственных средств по-прежнему не позволяют прогнозировать вероятность успешной трансляции доклинических результатов в клинически эффективные методы лечения. Особенно затруднительным представляется разработка новых средств терапии заболеваний центральной нервной системы, что уже нашло отражение в существенном снижении инновационной активности фармацевтических компаний по направлениям «психиатрия» и «неврология».

Для объяснения низкой эффективности прикладных и трансляционных исследований в психиатрии и неврологии было выдвинуто несколько гипотез, основанных на очевидных недостатках как доклинического (например, отсутствие достаточно глубоких знаний о биологических механизмах заболеваний), так и клинического этапов (например, исключительно высокая частота и выраженность эффекта плацебо в психиатрии). Ввиду того, что многие из этих проблем не могут быть решены в нынешних условиях, снижение интереса к инновационным проектам в области фармакотерапии психиатрических заболеваний выглядит вполне обоснованным. Такие процессы не только отодвигают получение более качественной и эффективной терапии десятками миллионов пациентов, но и способствуют быстрой потере накопленного знания. Альтернативный подход заключается в критическом и всеобъемлющем анализе уже имеющейся информации и выявлении тех факторов, учет которых мог бы не в отдаленном будущем, а уже сегодня оказать положительное влияние на планирование и выполнение экспериментальных исследований. Одним из таких факторов является фармакодинамическая толерантность, явление, описанное во всех учебниках по фармакологии, но за редким исключением не учитываемое в прикладных исследованиях.

Толерантность описывается как сдвиг кривой «доза – эффект» вправо в результате повторного введения фармакодинамического агента. Учитывая то, что подавляющее большинство психиатрических заболеваний требует повторных введений терапевтических средств, развитие фармакодинамической толерантности в клинических исследованиях, длящихся неделями или месяцами, может быть причиной отсутствия видимого эффекта.

В отличие от клинических исследований и клинической практики доклинические исследования фармакодинамики новых терапевтических средств обычно (>90 % случаев, Bespalov, et al., 2016) проводятся с использованием острого (однократного) введения. Более того, в тех редких случаях, когда исследуемое вещество вводят повторно, отсутствует четкое обоснование длительности и частоты введения, основанное на фармакокинетических характеристиках вещества и ожидаемых параметрах взаимодействия с рецептором-мишенью.

Такая практика противоречит имеющимся свидетельствам о надежности доклинических методов оценки вероятности развития фармакодинамической толерантности. Доступность и валидность этих методов говорит в пользу их включения в программы трансляционных исследований и использования полученных результатов для создания качественных моделей корреляции фармакокинетики и фармакодинамики.

Подобный анализ позволяет предположить, что неутешительные результаты наиболее перспективных проектов (агонисты метаботропных глутаматных рецепторов 2-й группы, ингибиторы глицинового транспортера 1-го типа, агонисты серотониновых рецепторов подтипа 2С, ингибиторы фосфодиэстеразы 10-го подтипа и т.д.) могут быть связаны именно с развитием фармакодинамический толерантности. В таком случае, хотя эти проекты могут быть безвозвратно потеряны для клинической практики, поиск новых терапевтических средств становится более оправданным.

Литература

Bespalov A, Müller R, Relo AL, Hudzik T. Drug Tolerance: A Known Unknown in Translational Neuroscience. Trends Pharmacol Sci 2016; 37(5): 364 – 78.

Нерешённые вопросы ведения больных церебральным инсультом

Гусев Е. И., Мартынов М. Ю.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, m-martin@inbox.ru

Актуальность. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 400 тысяч новых случаев церебральных инсультов (ЦИ). Церебральный инсульт является ведущей причиной инвалидизации. После ЦИ к прежней работе возвращаются не более 15 – 20 % пациентов.

Механизмы повреждения вещества головного мозга при ЦИ: при ишемическом инсульте (ИИ) гемодинамические нарушения приводят к запуску многоступенчатых изменений. Область головного мозга со снижением кровотока до 10 – 15 мл/100 г/мин становится необратимо поврежденной уже через 5 – 8 минут после начала ишемического процесса. По периферии этой зоны на протяжении нескольких часов, а иногда и дольше, сохраняется ишемизированное, но живое вещество головного мозга — ишемическая полутень (пенумбра). Пенумбра неустойчива; в ней происходят разнообразные и параллельно протекающие процессы, приводящие к дальнейшему повреждению головного мозга. Длительность существования пенумбры индивидуальна и определяет границы временного периода (терапевтическое окно), в течение которого лечебные мероприятия наиболее эффективны.

При геморрагическом инсульте (ГИ) разрыв сосуда и выход крови за его пределы запускает каскад событий, имеющих временную и пространственную характеристику. В области, перифокальной от гематомы, происходят многоступенчатые превращения гемоглобина, форменных элементов крови и др. Большую роль играет разрушение эритроцитов, высвобождение гемоглобина и образованием продуктов его превращения — деокси- и метгемоглобина, ферритина и гемосидерина. Всё это приводит к повреждению нейронов, глии, эндотелиоцитов, усилению отёка, нарушению функционирования гемато-энцефалического барьера.

Изменения в остром периоде ЦИ имеют большое значение для течения подострого и отдаленного периода. Отсроченные дегенеративные изменения после ЦИ захватывают не только серое, но и белое вещество головного мозга. При этом, в активации и поддержании процессов нейродегенерации важную роль играют явления асептического воспаления, тесно сопряженные с активацией микроглии, а также недостаточность трофического обеспечения.

Вопросы лечения: Одним из важнейших направлений терапии ИИ является проведение тромболизиса (ТЛТ). Максимальная эффективность ТЛТ достигается её проведением в первые часы, в то же время, в силу ряда ограничений ТЛТ проводится 5 – 7 % больных ИИ. В случае неэффективности ТЛТ возможно механическое удаление тромбоэмбола (тромбоэкстракция), что выполняется ещё реже. При ГИ результаты рандомизированных исследований по анализу результатов хирургического и консервативного лечения этих больных не выявили достоверных различий. Всё это обусловливает то, что в последние годы при ведении больных с ИИ и ГИ возрастающее внимание привлекает цитопротективная и нейротрофическая терапия. Цитопротективная терапия, в том числе начатая уже на догоспитальном этапе, позволяет расширить границы терапев-

тического окна и продлить период жизнеспособности пенумбры. Нейротрофическая терапия направлена на улучшение пластичности, активацию образования синаптических связей, увеличение плотности рецепторов и др. На протяжении последних десятилетий разработаны и в экспериментальных условиях применены несколько десятков препаратов, обладающих цитопротективным и нейротрофическим действием. В то же время в клиническую практику вошли лишь единичные препараты. Это во многом связано со сложностью прямой экстраполяции из экспериментальных в клинические условия моделей ИИ и ГИ и результатов применения цитопротективных и нейротрофических препаратов. Все это обусловливает актуальность дальнейшего изучения возможностей создания адекватных моделей ЦИ и трансляцией получаемых экспериментальных результатов в клиническую практику ведения больных церебральным инсультом.

Эволюция фармакотерапии злокачественных опухолей

Жукова Л. Г.

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Эволюция лекарственной терапии злокачественных опухолей напрямую связана с накоплением знаний о фундаментальных основах развития и прогрессии опухоли.

Эмпирический подход, основывавшийся на предположении, что рак представляет собой единое заболевание, подчиняющееся единым законам, и, соответственно, требующим единого лечения, достиг предела развития в конце XX века. К сожалению, выдающиеся успехи первых шагов химиотерапии, приведшие к излечению таких заболеваний как острый лимфобластный лейкоз, лимфома Ходжкина, герминогенные опухоли и некоторых др., не удалось экстраполировать на другие опухоли.

Более глубокое понимание путей регуляции прогрессии опухолевой клетки, а также осознание того, что эти пути могут отличаться от опухоли к опухоли и от пациента к пациенту, привело к созданию нового направления — таргетной терапии. Использование таргетных препаратов позволило добиться эффекта при большом спектре злокачественных новообразований, в том числе и при ранее считавшихся фатальными: меланома, рак лёгкого, желудка. Сейчас становится очевидным, что далеко не все препараты из этой группы обладают высокой эффективностью, эффект применения большинства из них конечен, а список доступных мишеней практически исчерпан.

Следующим шагом в лечении злокачественных опухолей явилась иммунотерапия, развитие которой было обусловлено пониманием механизмов, позволяющих опухоли избежать иммунной атаки, а именно наличие на ней системы защиты от аутоагрессии, унаследованной от нормальных клеток-предшественниц. Иммуно-онкологические препараты позволяют у ряда больных получать длительные неподдерживаемые ремиссии и возможное излечение.

К сожалению, несмотря на развитие наших знаний об опухолях, прогресс в области фармакологии и клинических иследований, нам до сих пор лишь немного удалось отойти от эмпиризма первых цитостатиков. Предклинические испытания удачных и неудачных в последующем в клинике препаратов практически неотличимы между собой: больные, опухоли которых несут мишень для противоопухолевого воздействия, могут не отвечать на направленную терапию, в то время как у некоторых пациентов, не имеющих в опухоли видимой (известной) мишени, подобный эффект наблюдается.

Сегодня становится очевидным, что нам, хоть и в меньшей степени, чем в эпоху химиотерапии, всё равно остро не хватает возможности предсказания эффекта лечения, как на этапе создания противоопухолевых средств, так и при клиническом их использовании.

Нерешаемые проблемы биологии: практические следствия для медицины

Свердлов Е. Д.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва; Институт молекулярной генетики РАН, Москва; edsverd@gmail.com

Актуальность. В настоящее время в связи с несомненными успехами технологий исследования структур геномов, транскриптомов и протеомов появляется большое количество крупномасштабных нереальных медицинских проектов, примером которых является, в частности, объявленное бывшим вице-президентом США Байденом намерение ликвидировать (eliminate) рак (http://www.aacr.org/AboutUs/Pages/national-cancer-moonshot-initiative.aspx#.WiaGk6m-2So), в которое государство вкладывает 1,8 миллиардов долларов. Однако, эта задача нерешаема. Пока существуют мутации, рак неизбежно будет возникать. В условиях недостатка ресурсов, такие крупномасштабные нереальные инициативы отвлекают средства от реальных проблем. В случае рака реальной задачей является максимально чувствительная диагностика и повышение *вероятности* излечения. Поэтому выявление нерешаемых проблем биологии и, соответственно, медицины имеет большое значение.

Цель. Я хочу обратить внимание на некоторые принципиально нерешаемые проблемы биологии с тем, чтобы всем было понятно, что на попытки их решения, а также на вытекающие из них радикальные медицинские проекты, не следует тратить время и деньги.

В докладе обсуждается существование трех категорий нерешаемых биологических проблем:

1. Нерешаемые проблемы как результат стохастических мутаций при репликации ДНК, вследствие которых нельзя создать две идентичные особи, в том числе две одинаковые сложные клетки и нельзя «победить» рак.

2. Проблемы, нерешаемые вследствие взаимодействий в сложных системах, приводящих к непредсказуемым «возникающим (emergent) свойствам, вследствие которых невозможно установить однозначные взаимосвязи между генетической архитектурой генома и ее фенотипическими проявлениями и нельзя с определенностью предсказать реакцию организма, его частей или патологических процессов на внешнее воздействие.

3. Проблемы, нерешаемые вследствие существования принципа неопределенности и эффекта наблюдателя в биологии, вследствие которых нельзя получить адекватную информацию о клетках в их тканевом микроокружении путем выделения и анализа отдельных клеток (single cells) и нельзя на основании культур стволовых клеток делать выводы о свойствах стволовых клеток в их нишах.

Обсуждаются следствия указанных ограничений для медицины, и предлагается стратегия подхода к установлению максимально приближенной картины взаимосвязей генотипов с фенотипами путем построения сетей промежуточных фенотипов (эндофенотипов).

Фармакология регенеративных процессов

Ткачук В. А.

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва

Фармакология регенеративных процессов осуществляется путем не «выключения» тех или иных сигнальных каскадов или ферментативных реакций, а путем одновременного «включения» ряда метаболических, синтетических, пролиферативных и других клеточных реакций, в совокупности приводящих к делению, миграции и дифференцировке клетки. Подобные процессы стимулируются цитокинами, хемокинами или факторами роста. В этих процессах участвуют также стволовые и прогениторные клетки.

В докладе будут рассмотрены наиболее перспективные направления развития этого направления фармакологии, а также обсуждены зарубежные, отечественные и собственные достижения в этой области.

Применение авторской методики хроматомасс-спектрометрического определения 10,11-дигидро-10-гидроксикарбамазепина для решения задач терапевтического лекарственного мониторинга окскарбазепина и эсликарбазепина ацетата при индивидуализации фармакотерапии эпилепсии

Абаимов Д. А., Пантюхова Е. Ю., Шабалина А. А., Костырева М. В., Носкова Т. Ю., Шведков В. В.

Научный центр неврологии, Москва, abaidenis@yandex.ru

Актуальность. 10,11-дигидро-10-гидроксикарбамазепин (ликарбазепин) является основным фармакологически активным метаболитом антиконвульсанта второго поколения окскарбазепина, а S-энантиомер 10,11-дигидро-10-гидроксикарбамазепина является действующим веществом препарата эсликарбазепина ацетата. Окскарбазепин является широко используемым антиконвульсантом. В настоящее время одобрено его применение как в качестве монотерапии, так и в виде адъюнктивного лечения парциальной эпилепсии. Данный препарат, как правило, назначается два раза в сутки. После перорального введения, окскарбазепин быстро и интенсивно метаболизируется цитозольной альдокетодеструктазой в печени до моногидроксикарбазепина (МГД) который представляет из себя энантиомерную смесь эсликарбазепина (также известный как (S)-ликарбазепин или (S)-MHD) и (R)-ликарбазепина (также известный как (R) -MHD) в пропорции 4: 1. Эсликарбазепина ацетат, (S)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5H-дибенз[b, f]азепин-5-карбоксамид, является ацетилированным производным эсликарбазепина, то есть S-энантиомера фармакологически активного гидроксиметаболита окскарбазепина (S-MHD), который иначе называется S-ликарбазепин. Таким образом, эсликарбазепина ацетат, как и окскарбазепин, фактически является пролекарством для эсликарбазепина. Данный препарат применяется для адъювантной терапии при лечении парциальной эпилепсии у больных эпилепсией в возрасте от 18 лет и старше.

Цель. Создать и внедрить в клиническую практику масс-спектрометрическую методику количественного определения 10,11-дигидро-10-гидроксикарбамазепина и адаптировать данный метод для решения задач терапевтического лекарственного мониторинга антиконвульсантов окскарбазепина и эсликарбазепина ацетата.

Материалы и методы. Все реактивы имели степень чистоты не ниже хч. Аналитические стандарты 10,11-дигидро-10-гидроксикарбамазепина производства Sigma-Aldrich имели степень чистоты более 98 %. Для анализа целевого соединения и внутренних стандартов применяли газовую хромато-масс-спектрометрию. В работе был использован хромато-масс-спектрометр Agilent 5975/6850.

Результаты и их обсуждение. Нами был создан универсальный авторский метод хроматомасс-спектрометрического определения действующего вещества обоих вышеуказанных препаратов — 10,11-дигидро-10-гидроксикарбамазепина (ликарбазепина). Для измерения концентрации ликарбазепина нами применялся способ количественного определения, включающий анализ крови на его наличие путем жидкостно-жидкостной экстракции из плазмы крови с последующей газовой хромато-масс-спектрометрией продуктов экстракции и расчетом концентрации ликарбазепина. Указанным методом было проведено измерение концентрации ликарбазепина в плазме крови у 8 пациентов ФГБНУ НЦН. Концентрации ликарбазепина в исследуемой выборке пациентов варьировали в диапазоне от 13,7 до 48,3 мкг/мл. Среднее значения концентрации 10,11-дигидро-10-гидроксикарбамазепина по изученной популяции пациентов, принимавших окскарбазепин, составило 28,9 [19, 7; 36, 1] мкг/мл, что соответствует рекомендуемым границам диапазона терапевтических концентраций (10 – 35 мкг/мл). Информация о концентрации действующего вещества позволила нам провести рациональную коррекцию фармакотерапии у нескольких пациентов из вышеуказанной группы.

Выводы. Нами создана и валидирована методика определения 10,11-дигидро-10-гидроксикарбамазепина и продемонстрирована её пригодность для решения задач терапевтического лекарственного мониторинга.

Антидепрессивноподобная активность циклопролилглицина

Абдуллина А. А., Васильева Е. В., Колясникова К. Н., Ковалёв Г. И.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, aliyeabla@mail.ru

ЦПГ (цикло-L-пролилглицин) синтезирован и фармакологически изучен в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова. Его структура была установлена при изучении метаболизма препарата ноопепт, впоследствии обнаружилось, что ЦПГ является эндогенным веществом в мозге. В предыдущих исследованиях были выявлены антиамнестическая, анксиолитическая, антигипоксическая, нейропротекторная активности ЦПГ, причем эти эффекты наблюдались в 100 – 1000 раз меньших дозах в сравнении с пирацетамом.

Целью данной работы стало оценить антидепрессивноподобные свойства циклопролилглицина в дозах 0,5, 1 и 2 мг/кг/день в тестах «Вынужденное плавание» (Порсолт) и «Подвешивание за хвост» при одно-, двух- и четырехнедельном введениях.

Материалы и методы. Исследования проводили на самцах мышей линии BALB/c массой 25 – 30 г. Животным посредством внутрибрюшинного (в/б) введения в течение одной, двух и четырех недель один раз в сутки вводили физиологический раствор (контрольная группа) и ЦПГ, растворенный в физиологическом растворе (опытная группа), после чего поведение мышей исследовали в тестах. Основным показателем выраженности депрессивноподобного состояния в данных тестах является суммарная длительность эпизодов иммобилизации.

Результаты. В тесте «Подвешивание за хвост» ЦПГ в дозах 0,5, 1 и 2 мг/кг/день при одно-, двух- и четырехнедельном введениях статистически значимо не влиял на суммарное время иммобилизации мышей. В тесте «Вынужденное плавание» при двухнедельном введении ЦПГ в дозах 1 и 2 мг/кг/день снижал суммарную длительность иммобилизации на 30 % и 27 %, соответственно ($p < 0,05$, U-критерий Манна – Уитни); при четырехнедельном введении ЦПГ в дозе 1 мг/кг/день снижал суммарную длительность иммобилизации на 23 % ($p < 0,05$, U-критерий Манна – Уитни), в дозе 2 мг/кг/день — на 30 % ($p < 0,05$, U-критерий Манна – Уитни); ЦПГ в дозах 1 и 2 мг/кг/день при недельном введении и в дозе 0,5 мг/кг/день при всех режимах введения эффектов не оказывал.

Выводы. 1. В тесте «Подвешивание за хвост» циклопролилглицин в дозах 0,5, 1 и 2 мг/кг/день при одно-, двух-, четырехнедельном введении не проявляет антидепрессивноподобную активность на мышах линии BALB/c.

2. В тесте «Вынужденное плавание» (Порсолт) циклопролилглицин в дозах 1 и 2 мг/кг/день при двух- и четырехнедельном введении проявляет антидепрессивноподобную активность на мышах линии BALB/c; при недельном введении подобного эффекта не наблюдалось.

Внутриклеточное перераспределение сигма-1 рецепторов при эмоционально-стрессовых воздействиях и введении анксиолитика афобазола

Абрамова Е. В., Курбанов Р. Д.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, ryaskinv@mail.ru

Актуальность. Анксиолитик афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензимидазола дигидрохлорид) синтезирован и фармакологически изучен в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» (Патент РФ №2061686 от 10.06.1996). В исследованиях *in vitro* установлено, что одной из мишеней афобазола является шаперон Sigma1R ($IC50 = 7.1 \cdot 10^{-6}$ M).

Sigma1R локализуется преимущественно в области эндоплазматического ретикулума (ЭПР), граничащей с митохондриями, выполняя шаперонную функцию в стабилизации 3D конформации белков. Sigma1R обладает способностью к транслокации, что позволяет осуществлять шаперонные взаимодействия в разных областях клетки. Агонисты Sigma1R и условия ЭПР стресса индуцируют транслокацию рецепторов в область цитоплазматической и ядерной мембран. Учитывая закономерность трансформации эмоционального стресса в клеточный стресс, нами изучено влияние эмоционально-стрессовых воздействий и афобазола на внутриклеточную локализацию Sigma1R.

Цель. Определить влияние эмоционально-стрессовых воздействий и анксиолитика афобазола на внутриклеточное перераспределение сигма-1 рецепторов головного мозга мышей с разными фенотипами эмоционально-стрессовой реакции CD-1, BALB/c и C57BL/6.

Материалы и методы. Методом радиолигандного анализа определяли влияние эмоционально-стрессовых воздействий и афобазола *ex vivo* на специфическое связывание прототипного лиганда Sigma1R [^{3}H](+)-пентазоцина в мембранных P2 и P3 фракциях головного мозга мышей. В качестве стрессирующих воздействий применяли процедуру внутрибрюшинной инъекции (в/б) контрольного раствора, тест «Открытое поле» (ОП) и комбинированное воздействие в/б и последующей экспозиции в ОП. Афобазол в анксиолитической дозе 5 мг/кг вводили внутрибрюшинно за 30 минут до декапитации или до экспозиции в ОП. Изменение специфического связывания [^{3}H](+)-пентазоцина в мембранных фракциях интерпретировали как результат внутриклеточного перераспределения рецепторов, при этом увеличение специфического связывания радиолиганда в P2 фракции согласно данным литературы свидетельствует о перемещении рецепторов в область цитоплазматической мембраны.

Результаты и их обсуждение. Анализ специфического связывания показал, что у животных с низкой стрессоустойчивостью BALB/c и аутбредных CD-1 минимальные стрессовые воздействия, процедура в/б инъекции и тестирование в ОП, вызывали достоверные изменения в рецепции радиолиганда в обеих мембранных фракциях, в то время как у резистентных к примененным видам стресса животных C57BL/6 это эффект достигался при увеличении стрессовой нагрузки, совместном применении в/б инъекции и экспозиции в ОП. Афобазол вызывал увеличение рецепции в обеих мембранных фракциях у CD-1 и BALB/c, при этом дополнительно увеличивая связывание в P2 фракции у CD-1, и в условиях экспозиции в ОП в обеих мембранных фракциях у мышей C57BL/6.

Выводы. Sigma1R участвует в механизме формирования ответа на эмоциональный стресс. Афобазол вызывает активацию и транслокацию Sigma1R в область цитоплазматической мембраны, что соответствует агонистическому воздействию.

Изменение острой токсичности новокаинамида и лидокаина при комбинировании с метаболическими препаратами

Абрамова М. В., Котляров А. А., Бабин В. В., Попов А. П., Петров С. В., Аргуновская М. А.

52 Консультативно-диагностический центр Минобороны России, Москва

Применение антиаритмических препаратов сопряжено с риском развития побочных эффектов. Поиск наиболее «эффективных» комбинаций антиаритмиков с препаратами, обладающими метаболической активностью, для снижения риска развития побочных эффектов, по-прежнему является актуальным направлением в современной фармакологии. Наиболее «опасными» считаются антиритмики I класса.

Цель. Изучение влияния средств с метаболической активностью на острую токсичность новокаинамида и лидокаина при введении интактным животным и животным с фармакологическим повреждением сердца.

Материал и методы. Эксперименты проведены на белых мышах массой 18 – 20 г. Повреждение миокарда моделировали однократным внутрибрюшинным введением окситоцина (5 ЕД/кг) и адреналина гидрохлорида (1 мг/кг). Антиаритмики вводили в дозе LD50 интактным животным и животным с фармакологически индуцированным инфарктом миокарда. Препараты с метаболической активностью вводили за 15 минут до инъекции антиаритмика: интактным животным в дозе 10 % от LD50 и животным с медикаментозным повреждением сердца в дозе 5 % от LD50. Проанализировано влияние метаболических препаратов на летальность интактных животных и животных с инфарктом миокарда.

Результаты. Установлено, что летальность интактных животных была достоверно ниже, чем в контрольной группе при применении новокаиномида в комбинации с мексидолом, эмоксипином, пикамилоном, аскорбиновой, глутаминовой кислотами.

Летальность интактных животных также уменьшилась достоверно по сравнению с контрольной группой при применении лидокаина в комбинации с пикамилоном, никотиновой, аскорбиновой кислотами. При применении новокаинамида в комбинации с димефосфоном, метионином, глицином, пиридоксином, никотиновой кислотой, рибоксином, магнеротом, панангином, предукталом, мидлронатом, а также лидокаина в комбинации с мексидолом, эмоксипином, димефосфоном, метионином, глицином, пиридоксином, глутаминовой кислотой, рибоксином, калием оротатом, магнеротом, панангином, предукталом, милдронатом летальность интактных животных существенно не изменилась. А комбинация новокаинамида и калия оротата достоверно увеличивала смертность по сравнению с контрольной группой.

У животных с медикаментозно индуцированным повреждением миокарда смертность при введении токсических доз новокаинамида (300 мг/кт) достоверно снижают мексидол, эмоксипин, метионин, никотиновая, аскорбиновая, глутаминовая кислоты, милдронат, пикамилон. Летальность животных с медикаментозно индуцированным повреждением миокарда также была достоверно ниже, чем в контрольной группе при применении лидокаина (125 мг/кг) в комбинации с метионином, глутаминовой, аскорбиновой кислотами, панангином, милдронатом.

Выводы. Таким образом, установлено, что мексидол, эмоксипин, метионин, никотиновая, аскорбиновая, глутаминовая кислоты, милдронат, пикамилон уменьшают токсичность новокаинамида, а метионин, глутаминовая, аскорбиновая кислоты панангин, милдронат - лидокаина. Это может быть связано как с кардиопротекторным действием, так и с усилением детоксицирующей функции печени. Выяснение данного вопроса требует дальнейших исследований.

Синтез и фармакологическая активность 2-адамантиламинокарбоновых кислот и их производных

Авдюнина Н. И., Грушевская Л. Н., Пятин Б. М., Большакова Р. Ф., Зайцева Н. М., Устинова М. И., Гаевая Л. М., Сергеева М. С., Воронина Т. А., Байбурский Ф. С.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва

Актуальность. В продолжение работ по поиску фармакологически активных веществ в ряду 2-замещенных производных адамантана, в том числе проявляющих нейропсихотропную активность, нами осуществлен синтез 2-адамантиламинокарбоновых кислот и их производных, изучены их химические и фармакологические свойства.

Цель. Поиск соединений, обладающих нейропсихотропными свойствами.

Материалы и методы. Поставленная цель достигается получением 2-адамантиламинокарбоновых кислот и их производных. Строение и индивидуальность полученных соединений подтверждено спектральными и аналитическими данными.

Для оценки фармакологической активности полученных веществ изучены антиамнестические свойства в тесте скополаминовой амнезии и антипаркинсоническое действие на модели МФТП — вызванного паркинсонического синдрома.

Результаты и их обсуждение. Изучена реакция 2-адамантанона с аминокарбоновыми кислотами и их циклическими амидами в условиях реакции Лейкарта. Найдено, что при нагревании аминокарбоновых кислот с числом метиленовых звеньев от 1 до 5, а также их циклических амидов, таких, как пирролидон-2, пиперидон-2 и капролактам с адамантаноном в среде муравьиной кислоты образуются N-(адамант-2-ил) аминокарбоновые кислоты. Эксперименты показали, что, в отличие от сообщавшегося ранее (Лаврова Л. Н. и др. Хим. фарм.

журнал, 1982, № 10, с. 45), циклизация 2-адамантиламинокарбоновых кислот протекает в более жестких условиях, чем условия этой реакции. Легкость образования циклического амида зависит от размера образующегося цикла. Образование пирролидона-2 может проходить в условиях реакции, только при непрерывном удалении воды азеотропной отгонкой из реакционной массы и температуре 160 – 180 °С, с выходом 42 %.

В аналогичных условиях при нагревании адамантанона с дельта-аминовалериановой кислотой была получена сложная смесь продуктов, основными из них были 2-адамантиламиновалериановая кислота, ее формильное производное и малое количество N-(адамант-2-ил) пиперидон-2, который был выделен колоночной хроматографией на силикагеле. Провести циклизацию 2-адамантиламиновалериановой кислоты до соответствующего амида удалось длительным кипячением исходной кислоты в пиридине в присутствии дициклокарбодиимида (ДЦК). Осуществить циклизацию 2-адамантиломегакапроновой кислоты в тех же условиях, или в полифосфорной кислоте при 150 °С не удалось.

Выводы. Таким образом, установлено, что при взаимодействии 2-адамантанона с аминокарбоновыми кислотами или их циклическими амидами в муравьиной кислоте образуются 2-адамантиламинокарбоновые кислоты. Для получения соответствующих циклических амидов требуются более жесткие условия. Изучены фармакологические свойства синтезированных соединений. Некоторые из изученных веществ обладают антипаркинсоническим действием, сравнимым с мидантаном.

Перечни лекарственных препаратов. Ожидаемые изменения в правила формирования

Авксентьева М. В., Сура М. В.

Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва, avksenteva@rosmedex.ru

Опыт работы по формированию перечней лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения (согласно правилам, установленным Постановлением Правительства РФ № 871 от 28.08.2014 г.) свидетельствует о необходимости совершенствования процедуры оценки экономических последствий применения ЛП и интегральной шкалы, на основании которой проводится оценка. Предлагаются изменения в Постановление Правительства РФ № 871, суть которых заключается во введении нового этапа экспертизы — анализа методологического качества клинико-экономических исследований (КЭИ) и исследований с использованием анализа влияния на бюджет, формирование требований к методологическому качеству исследований, а также новую шкалу оценки клинико-экономической эффективности ЛП. Вместо действующей шкалы предлагается введение трех шкал — шкалы оценки стоимости курса (года) лечения ЛП, шкалы клинико-экономической оценки ЛП и шкалы оценки влияния на бюджет. Проект постановления с указанными изменениями обсуждался членами рабочей группы по мониторингу правоприменительной практики Правил формирования перечней лекарственных препаратов Минздрава России, прошел процедуру общественного обсуждения и на момент написания тезисов согласован большей частью федеральных органов исполнительной власти. Указанные изменения направлены на методологическое совершенствование интегральных шкал комплексной оценки ЛП, объективизацию принимаемых решений, повышение прозрачности процесса формирования перечней ЛП для медицинского применения в рамках Постановления Правительства № 871.

Одним из существенных изменений, вносимых в действующую шкалу оценки клинико-экономической эффективности ЛП, является необходимость представления и оценки инкрементного показателя «затраты/эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio, ICER). ICER рассчитывается только в случае, если клиническая эффективность и стоимость рассматриваемого ЛП выше, чем у препарата сравнения (различия в клинической эффективности должны быть статистически значимы). ICER определяет каких дополнительных затрат требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при применении более эффективного ЛП. Согласно проекту изменений, ICER ЛП, предложенного к включению в перечни, не должен превышать ICER ЛП, уже включенных в анализируемый перечень и применяющихся по аналогичным показаниям. ICER ЛП, не имеющего аналогов в перечнях (представляющего собой новый подход к лечению) не должен быть выше ICER ЛП, уже включенных в анализируемый перечень и применяющихся при заболеваниях из того же класса Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Сравниваться могут только ICER, рассчитанные на одинаковый клинический эффект: достижение выздоровления, ремиссии, год сохраненной жизни, год сохраненной качественной жизни и др. Результатом проведения экспертизы должно быть определение разницы в ICER предлагаемого ЛП и препарата сравнения, включенного в Перечень ЖНВЛП. По результатам экспертизы определяется балл, который затем суммируется с баллом по шкале оценки влияния на бюджет (отдельно для каждого показания к применению). Полученный итоговый балл должен быть не менее 6 для вынесения предложения о включении ЛП в перечень на обсуждение комиссии.

Морфологические особенности кожи при экспериментальной ожоговой травме и в условиях коррекции фитопрепаратами

Ажикова А. К., Фельдман Б. В., Пустохайлов И. В., Самотруева М. А.

Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, alfia-imacheva@mail.ru

Актуальность. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, ожоговые повреждения кожи, слизистых оболочек и ожоговая болезнь занимают третье место среди других травм. На сегодняшний день термические ожоги кожи остаются наиболее частыми и сложными видами ожогового травматизма. Следует отметить значительную «сложность» ожоговой раны, которая является «нестабильным» образованием с возможностью увеличения глубины раны из-за нарушений местного кровотока, вызывающих ишемию тканей. На основании вышеизложенных фактов, топическая коррекция ожогов играет значительную роль в обеспечении неосложнённого течения ожоговой болезни вообще и ожоговой раны в частности. В задачу лечения ожоговой раны входит не только ускорение заживления раны, стимуляция ее эпителизации, но и устранение возможности последующих осложнений: изъязвлений рубца, очагов скрытой инфекции, а также полное восстановление функционального потенциала поврежденного органа в возможно короткий срок.

Целью исследования явилось изучение морфологических особенностей кожи при экспериментальной ожоговой травме и в условиях коррекции фитопрепаратами.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 32 беспородных крысах-самцах, которым был нанесен термический ожог. Животные были разделены на 4 группы: 1) контрольные животные, подвергшиеся термическому ожогу (раны регенерировали естественным путем); 2) животные, подвергшиеся термическому ожогу, с аппликациями водно-спиртового экстракта календулы (2 раза в день в течение 10 дней); 3) животные, подвергшиеся термическому ожогу, с аппликациями водно-спиртового экстракта эхинацеи (2 раза в день в течение 10 дней); 4) животные, подвергшиеся термическому ожогу с аппликациями композиции, содержащей водно-спиртовые экстракты календулы и эхинацеи (2 раза в день в течение 10 дней).

Ежедневно, начиная со дня формирования ожога кожи в центральной области спины нагретым до 100 °С медным предметом, производили обработку ран в зависимости от группы. При приготовлении фитопрепаратов биологически активные соединения из высушенного и измельченного сырья экстрагировали 60 % раствором этилового спирта. Спирт из водно-этанольного экстракта отгоняли ротационном испарителе Hei–VAP Value G3 (Германия). На 10-й день эксперимента животных декапитировали после кратковременной наркотизации парами хлороформа. Характер течения репаративного процесса, скорость эпителизации ран оценивали визуально в дни измерений площади ран. Морфологические особенности кожи выявляли с помощью гистологического метода исследования.

Результаты и их обсуждение. Во всех опытных группах эпителизация ожоговой раны происходила быстрее, чем в контроле: заметно снижалась тяжесть поражения, на 5-е сутки происходило отторжение струпа, наблюдались островки грануляционной ткани. Микроскопический анализ препаратов кожи крыс опытных групп подтвердил внешние изменения. У живот-

ных контрольной группы эпидермис был гипертрофирован. В опытных группах он образовывал инвагинацию в дерму, формируя полноценный регенерат. При этом, у животных, термическая рана которых обрабатывалась комплексом фитокомпонентов календулы и эхинацеи, отмечалась более ранняя (на 5-е сутки) эпителизация и купирование воспалительного процесса.

Выводы. Таким образом, накожные аппликации композиции экстрактов календулы и эхинацеи оказывают ранозаживляющее действие за счёт регенерирующего и противовоспалительного эффектов.

Исследование острой токсичности препарата ГСБ-106

Алексеева С. В., Мирошкина И. А., Волкова А. В., Забродина В. В., Сорокина А. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, alexeeva.sv@mail.ru

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» синтезирован новый оригинальный препарат ГСБ-106, представляющий собой димерный пептид, обладающий антидепрессивной и нейропротекторной активностью.

Цель настоящей работы — изучение острой токсичности препарата ГСБ-106.

Задачи исследования — определить среднелетальные дозы, а также установить выраженность токсического действия и переносимость препарата при однократном введении, зарегистрировать сроки развития интоксикации и гибели животных с подробным описанием наблюдаемой клинической картины, и определить класс токсичности препарата ГСБ-106.

Исследование проводили на белых беспородных мышах (n = 48) и крысах (n = 48) обоего пола. Препарат ГСБ-106 или 1 % раствор крахмала в качестве контроля вводили однократно перорально и внутрибрюшинно в максимально допустимых объемах для каждого из способов введения и для каждого из видов животных (Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, 2012).

При изучении острой токсичности препарата ГСБ-106 на беспородных белых мышах и крысах обоего пола при пероральном и внутрибрюшинном введении определение средней смертельной дозы не представлялось возможным из-за отсутствия гибели животных в условиях достижения максимально возможных концентраций и максимально допустимых объемов введения.

В ходе эксперимента у животных, получивших перорально препарат ГСБ-106 в максимальной дозе 12 г/кг не было отмечено выраженных признаков интоксикации, за исключением кратковременного угнетения двигательной активности в первые часы после введения препарата. В дальнейшем, в течение всего 14-дневного периода наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая гибели животных; состояние шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек, реакция на внешние раздражители, функции дыхательной и сердечно-сосудистой системы соответствовали норме. Вес опытных мышей обоего пола и самцов крыс был на уровне или значимо выше контрольных показателей, у самок крыс, наоборот, уже с четвертого дня первой недели и до окончания эксперимента показатели прироста массы тела были значимо ниже контрольных показателей. Потребление воды и корма у этих животных не имело закономерных отличий от контрольной группы.

При внутрибрюшинном введении препарата ГСБ-106 в дозе 4 г/кг у экспериментальных животных первые три дня двигательная активность и реакция на внешние раздражители была повышенной, у некоторых из них наблюдался тремор. В дальнейшем, с 4 – 5 суток наблюдения поведение у большинства мышей и крыс нормализовалось и не отличалось от такового у контрольных животных. Первые трое суток после введения ГСБ-106 мыши и крысы горбились, животы у многих были втянуты и шерсть взъерошена. С 4 суток внешний вид у них восстановился и до окончания эксперимента состояние шерсти, кожи и видимых слизистых оболочек было в норме. В первую неделю наблюдения животные теряли в массе и показатели прироста массы тела имели отрицательное значение. К окончанию эксперимента показатель прироста массы опытных мышей не имел значимых различий с контрольной группой, в отличие от крыс, у которых показатели прироста массы тела были значимо ниже контрольных данных.

В результате исследования установлено, что препарат ГСБ-106 при пероральном или внутрибрюшинном введении в максимально возможных объемах и дозах — 12 г/кг и 4 г/кг, соответственно, не вызывает гибели экспериментальных животных. Исходя из полученных данных, препарат ГСБ-106 может быть отнесен к 5 классу токсичности — практически нетоксичного вещества (по классификации Сидорова К. К., 1973 г.). В соответствии с ГОСТом 12.1.007–76, препарат ГСБ-106 относится к 4 классу опасности для перорального способа введения.

Исследование хронической токсичности препарата ГСБ-106

Алексеева С. В., Мирошкина И. А., Волкова А. В., Шредер О. В., Захаров А. Д., Алексеев И. В., Качалов К. С., Сорокина А. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, alexeeva.sv@mail.ru

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» синтезирован новый оригинальный препарат ГСБ-106, представляющий собой димерный пептид, обладающий антидепрессивной и нейропротекторной активностью.

Целью исследования явилась оценка хронической токсичности нового оригинального препарата ГСБ-106.

Задачи исследования — установить выраженность токсического действия и переносимость препарата при его длительном пероральном введении, выявить органы-мишени, изучить местно-раздражающее действие и обратимость выявленных изменений.

Изучение хронической токсичности проводили на экспериментальных животных обоего пола — беспородных белых крысах (n = 48) и кроликах породы Шиншилла (n = 36). Препарат вводили перорально 1 раз в сутки в течение одного месяца в дозе, соответствующей терапевтической — 1 мг/кг (по активному веществу) и превышающей её в десять раз — 10 мг/кг (по активному веществу).

В результате проведенных исследований установлено, что препарат ГСБ-106 при ежедневном пероральном введении крысам и кроликам в дозах 1 и 10 мг/кг в течение одного месяца не вызывает изменений общего состояния, внешнего вида и массы тела экспериментальных животных. Исследуемый препарат не влияет на потребление корма, но увеличивает потребление воды крысами опытных групп. Ежедневное пероральное введение препарата ГСБ-106 в дозах 1 и 10 мг/кг не вызывает значительных изменений ректальной температуры и не влияет на поведения крыс в тесте «открытое поле». В результате проведенного исследования не выявлено патологических изменений сердечно-сосудистой системы, регистрируемых по показателям электрокардиограммы во втором стандартном отведении и данными артериального давления у крыс.

Ежедневное пероральное введение препарат ГСБ-106 в течение одного месяца крысам и кроликам в дозах 1 и 10 мг/кг не оказывает повреждающего действия на систему крови экспериментальных животных, не вызывает существенных изменений биохимических показателей сыворотки крови и физико-химических свойств мочи у крыс.

При проведении патологоанатомического вскрытия с последующими макроскопическими и микроскопическими исследованиями установлено, что ежедневное пероральное введение препарат ГСБ-106 в дозах 1 и 10 мг/кг в течение одного месяца не вызывает изменений строения внутренних органов крыс и кроликов, а также головного мозга крыс и не обладает местно-раздражающим действием.

Таким образом, в результате проведенных экспериментов не установлено данных, препятствующих клиническим испытаниям готовой лекарственной формы нового оригинального препарата ГСБ-106.

Изменение биопотенциальной энергии в различных органах и их значение для профилактики и лечения

Алиев А. Н., Ахундов Р. А., Халилов В. Г. Искендерова З. Ш.

Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, xumra_akhundova@mail.ru

У человека температура тела независимо от температуры окружающей среды относительно постоянна и составляет порядка ±36 – 37 °С. Это достигается общим механизмом гомеостаза, который регулируется нервным и гуморальным путями. Резкое изменение температуры организма является первым

сигналом нарушения обмена веществ и предикторами возникновения патологического состояния. В то же время в различных органах и тканях организма исходная температура значительно отклоняется от установленной нормы. Особенно высокая температура обнаруживается в органах усиленного теплообразования (печень, скелетные мышцы, сердце, головной мозг), что связано с особенностями обменных процессов в этих органах. При определенных физиологических состояниях (стресс, эмоции, воспаление, тяжелый физический труд и др.) температура активно работающих органов еще на несколько градусов возрастает. Это приводит к активации определенных ферментов и повышению общего иммунного статуса организма и стабильности внутренней среды. Такое усиление обменных процессов и повышение внутренней энергии органов наблюдается при патологических состояниях и действии лекарственных препаратов.

Следует особо отметить, что организм каждого человека индивидуальный и характер обменных процессов под действием лекарственных препаратов существенно отличается от других. В этом аспекте немаловажное значение придается изменению температуры под воздействием фармакологических средств. Например, стимулирующие нервную систему психоэнергизирующие препараты (амфетамин, сиднокарб и другие) резко повышают нормальную температуру тела, и наоборот, психонегативные средства, в том числе противовоспалительные средства, снижают исходную температуру организма (диазепам, аминазин, аспирин и другие). В тоже время, одна и та же доза лекарственного вещества по-разному действует на организм здорового и больного индивидуума. Это, в первую очередь, определяется генотипом и общим физиологическим состоянием организма. Применением современных методов измерения и регистрации биоэнергетического потенциала органов и тканей можно определить оптимальные отклонения внутренней энергии органов и тканей при норме, патологических состояниях и при применении лекарственных препаратов.

Многие лекарственные препараты обладают полиорганным действием, причем их активность зависит как от состава медикамента, так и физиологического состояния органа. Возникает актуальность проблемы оптимизации дозы лекарственного препарата и как следствие уменьшение побочных действий их на жизненно важные органы индивидуума. Данное положение может существенно облегчить диагноз и дальнейшую тактику врача в плане дифференциальной помощи больному.

Фармакологическая активность средств на основе полусинтетических терпенофенолов и водорастворимых биополимеров

[1]Алиев О. И., [1]Сидехменова А. В., [1]Попова Е. В.,
[2]Острикова О. И., [3]Кучин А. В., [3]Чукичева И. Ю.
[1]Плотников М. Б.

[1]НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ, oal67@yandex.ru;
[2]Сибирский государственный медицинский университет, Томск,
[3]Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар

Актуальность. В настоящее время имеется очевидное противоречие между имеющимися фундаментальными знаниями патогенеза гемореологических расстройств, возникающих при острых нарушениях мозгового и коронарного кровообращения, во время оперативных и терапевтических вмешательств и практически полным отсутствием препаратов-корректоров реологических расстройств. Проведенные нами ранее исследования показали, что вещества фенольной структуры способны ограничивать нарушение реологических свойств крови при недостаточности кровообращения различного генеза, однако отсутствие лекарственных форм для парентерального введения ограничивает их применение при инсульте и остром коронарном синдроме.

Цель работы — исследования фармакологической активности водорастворимых форм терпенофенолов, полученных химической модификацией гидрофильных биополимеров и разработке на их основе препаратов для лечения острых нарушений мозгового кровообращения.

Материалы и методы. Вещества для исследования (17 соединений) представляли собой конъюгаты полусинтетических терпеноидов и водорастворимых биополимеров. Эксперименты выполнены на 30 крысах (сток Вистар). Вязкость крови исследовали на ротационном вискозиметре Brookfield DV-II+Pro. Агрегацию эритроцитов регистрировали на анализаторе Rheoscan-AnD300. Локальный мозговой кровоток (ЛМК) оценивали методом лазер-допплеровской флоуметрии на установке Biopac с использованием модуля LDF100C. Влияние исследуемых соединений на вязкость крови проводили на модели синдрома повышенной вязкости крови *in vitro* [Плотников М. Б., 2011]. Модель ишемии-реперфузии головного мозга воспроизводили лигированием общих сонных артерий на 20 минут.

Результаты. Исследованные соединения в конечной концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл не оказывали влияния на вязкость крови *in vitro*. В конечной концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл наиболее выраженно ограничивал возрастание вязкости крови конъюгат диборнола с гидроксиэтилированным крахмалом (Д-ГЭК) (с содержанием терпенофенола 6,7 % и 4,9 %).

В отдельной серии экспериментов исследовано влияние Д-ГЭК на фибриногензависимую агрегацию эритроцитов. В крови интактных крыс содержание фибриногена составило 2,3 ± 0,1 г/мл и индекс агрегации 19,7 ± 0,5 %. Добавлении фибриногена в пробы крови приводило к усилению агрегации эритроцитов. Так, при концентрации фибриногена 3,0 г/л индекс агрегации составил 22,0 ± 0,8 %, при концентрации фибриногена 5,5 г/л — 29,4 ± 2,57 %. Добавление в пробы крови диборнол-ГЭК достоверно снижало индекс агрегации, который при концентрациях фибриногена 2,3 г/л, 3,0 г/л и 5,5 г/л составил 16,6 ± 0,6 %, 18,6 ± 1,1 % и 20,5 ± 0,9 %, соответственно.

При прекращении кровотока по общим сонным артериям ЛМК в области зрительной коры у крыс резко снижался до 20 – 35 % от исходной величины. Через 24 часа после 20 минутного прекращения кровотока по сонным артериям в контрольной группе ЛМК составлял 30 – 50 % от исходной величины. У животных, получавших пентоксифиллин и Д-ГЭК величины ЛМК достоверно не различались и превосходили контрольные значения. Индекс агрегации эритроцитов у крыс, получавших Д-ГЭК составил 28,0 ± 2,7 %, что достоверно ниже как по сравнению с контрольной группой (39,4 ± 2,8 %), так и по сравнению с животными, получавшими пентоксифиллин (36,3 ± 1,8 %).

Таким образом, конъюгат диборнола с гидроксиэтилкрахмалом, является перспективной основой для создания лекарственного препарата для коррекции острых нарушений мозгового кровообращения.

Наиболее эффективная комбинация антиконвульсанта и ноотропа

Аликина Н. А.

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь

Экспериментальные исследования показали, что самой эффективной оказалась комбинация карбамазепина и пирацетама. При этом возросла ирота фармакологического действия (ШФД) в 1,8 раза и не изменилась токсичность. Кроме того, противосудорожная активность по тесту максимального электрошока комбинации возросла в 1,5 раза. При коразоловых судорогах эффективность комбинации возросла в 7 раз. Коразоловый киндлинг относительно противосудорожной активности карбамазепина не изменился, не изменилась также антиамнестическая активность относительно пирацетама. Однако, увеличилась антигипоксическая активность комбинации относительно карбамазепина в 1,6 раза.

Действие пирацетама и карбамазепина на ГАМК и норадренергические системы являются однонаправленными. Можно сказать, что при совместном применении этих препаратов наблюдается потенцированный синергизм. При блокаде ГАМК рецепторов их специфическим антагонистом бикукуллином противосудорожная активность комбинации карбамазепина и пирацетама возросла по сравнению с одним карбамазепином, что также свидетельствует об однонаправленном ГАМК-миметическом действии препаратов.

Комбинированное применение антиконвульсантов и антидепрессантов

Аликина Н. А. Трегубов А. Л.

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь

Изучались различные комбинации антиконвульсантов и антидепрессантов на мышах и крысах. Наиболее безопасной и наиболее эффективной по противосудорожной и антидепрессивной активности оказалась комбинация фенобарбитала с амитриптилином.

Широта фармакологического действия (ШФД) антиконвульсантов и антидепрессантов при раздельном и совместном применении показала, что у фенобарбитала ШФД — 6,9, а при совместном применении с амитриптилином — 16,3. Интересные результаты получились у дифенина, ШФД его составила 4,1, а с амитриптилином 29,6.

Защитный индекс антиконвульсантов и антидепрессантов при раздельном и совместном применении по тесту максимального электрошока показал следующее. Защитный индекс у фенобарбитала составил 2,8, а при совместном применении с амитриптилином — 5,2. Защитный индекс у дифенина 1,4, а с амитриптилином — 17,3.

По коразоловому тесту наиболее эффективными оказались комбинации гексамидина с амитриптилином и гексамидина с левомепромазином.

Влияние иммуностимуляторов на основе рекомбинантного интерферона на динамику сывороточных иммуноглобулинов

Алтынбеков О. М., Андреева А. В., Николаева О. Н.

Башкирский государственный аграрный университет, Уфа, alfia_andreeva@mail.ru

Иммуностимуляторы при вакцинации вызывают изменения в активности гуморальных и клеточных факторов иммунитета, что способствует усилению иммунного ответа организма и сопровождается увеличением титра специфических антител, Т- и В-лимфоцитов, количества общего белка, гамма-глобулинов, усилением лейкопоэза и биосинтеза иммуноглобулинов. В этом плане перспективными считаются препараты на основе интерферонов. С точки зрения ветеринарии интерфероны интересны своими антивирусными и иммуномодулирующими свойствами. При этом стоит отметить, что интерфероны не относятся к чужеродным соединениям, а являются атрибутом самого организма с определенной долей видоспецифичности.

В связи с этим, целью исследования явилось изучение динамики сывороточных иммуноглобулинов у телят при использовании иммуностимуляторов «Интерферон бычий рекомбинантный» и «Тетравитферон-Б».

Объектом исследований служили телята с рождения до 3-месячного возраста.

Животные для исследований были подобраны по принципу аналогов и находились в одинаковых условиях кормления и содержания.

Новорожденные телята были разделены на три группы. Телятам первой (контрольной) группы иммуностимуляторы не вводили. Телятам второй (опытной) группы вводили иммуностимулятор «Интерферон бычий рекомбинантный» внутримышечно в дозе 1 мл на 10 кг массы тела в первый день после рождения двукратно с интервалом в 48 часов. Телятам третьей (опытной) группы — «Тетравитферон-Б» в дозе 0,8 мл на 10 кг массы тела животного в первый день после рождения двукратно с интервалом в 48 часов. Телят всех групп вакцинировали против ассоциативных инфекций в возрасте 30-ти суток вакциной «Комбовак» в дозе 1 мл с ревакцинацией через 20 суток.

Взятие проб крови для изучения динамики иммуноглобулинов проводилось до начала опыта, затем на 25-й, 35-й, 60-й и 70-й дни исследования. Количественное определение содержания сывороточных иммуноглобулинов A, M, G проводили методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965).

В начале исследований иммуноглобулин A в сыворотке крови телят контрольной и опытных групп находился на уровне 0,40 ± 0,011 – 0,51 ± 0,009 мг/мл, иммуноглобулин M — 1,35 ± 0,011 – 1,52 ± 0,021 мг/мл, иммуноглобулин G — 11,4 ± 0,18 – 12,8 ± 0,12 мг/мл.

Содержание иммуноглобулинов A, M, G в сыворотке крови телят увеличивалось во всех группах по всем срокам опыта, достигнув максимальных значений на 60-й день рождения (после ревакцинации).

Так, в контрольной группе данные показатели были выше фоновых значений на 0,12; 0,17 и 0,5 мг/мл; во второй группе — на 0,33; 0,41 и 2,1 мг/мл; в третьей группе — на 0,35; 0,51 и 3,5 мг/мл, соответственно.

Однако на 70-й день исследования отмечалось снижение количества сывороточных иммуноглобулинов A, M, G у исследуемых групп телят. Максимальное снижение регистрировалось в контрольной группе — на 0,05; 0,1 и 0,8 мг/мл, соответственно. Во второй и третьей группах телят, где применяли иммуностимуляторы, снижение иммуноглобулинов A, M, G было минимальным — на 0,03 и 0,02 мг/мл; на 0,04 и 0,03 мг/мл; на 0,06 и 0,07 мг/мл, соответственно.

Анализ динамики сывороточных иммуноглобулинов у новорожденных телят указывает на активизацию гуморального звена иммунитета при вакцинации против ассоциативных инфекций молодняка. Выработка иммуноглобулинов начинается с первых дней после иммунизации и достигает максимальных значений на 60-й день исследования. Затем количество иммуноглобулинов незначительно снижается, что свидетельствует о стабилизации гуморального иммунитета, причем минимальное снижение иммуноглобулинов наблюдается в группе телят, которым были введены препараты, содержащие интерферон.

Перспективы создания новых малотоксичных местноанестезирующих средств

[1]Амиркулова М. К.,[1]Сейталиева А. М.,[1]Сатбаева Э. М., [2]Тилекеева У. М.

[1]*Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, Алматы;*
[2]*Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева, Бишкек, maarrj@mail.ru*

Актуальность. Среди органических соединений, используемых для синтеза местных анестетиков, большой интерес представляют производные пиперидина и пиперазина. Для изучения местноанестезирующей активности и острой токсичности производных пиперидина и пиперазина были использованы общепринятые методы. Результаты полученных скрининговых исследований будут способствовать дальнейшему углубленному изучению острой токсичности и местноанестезирующей активности новых производных пиперидина и пиперазина.

Цель исследования. На основе скрининговых исследований вновь синтезированных производных пиперидина и пиперазина выявить наиболее активные и малотоксичные соединения и предложить для углубленного изучения.

Задачи исследования. 1. Провести скрининг исследования острой токсичности и местноанестезирующей активности при проводниковой анестезии. 2. Провести сравнительный анализ острой токсичности, местноанестезирующей активности исследуемых соединений. 3. Рекомендовать наиболее перспективные соединения для углубленного исследования местноанестезирующей активности и острой токсичности.

Материалы и методы. В лаборатории химии лекарственных веществ ИХН НАН РК были синтезированы новые соединения производные пиперидина под лабораторными шифрами МАВ-199, МАВ-200, МАВ-201, МАВ-202, МАВ-203 и МАВ- 204 и производные пиперазина под лабораторными шифрами МАВ-211, МАВ-212, МАВ-213, МАВ-214 и МАВ-215 (местноанестезирующие вещества). Для проведения скрининговых исследований производных пиперидина и пиперазина были использованы общепринятые методы, рекомендованные руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Миронов А. Н и др. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.)

Результаты. При скрининговых исследовании были отобраны производные пиперидина МАВ-202 и МАВ-203, которые показали большую активность при проводниковой анестезии, приблизительно от 1,377 до 1,42 раза статистически достоверно активнее тримекаина, равны эффекту лидокаина и в 1,9 раза сильнее новокаина. Общая продолжительность действия у соединения МАВ-202 составляет в пределах 162 мин, что больше в 2,85 – 2,89 раза, чем у тримекаина, лидокаина и новокаина.

Эти соединения в 1,7 – 1,8 раза активнее лидокаина и в 3,8 раза активнее новокаина. МАВ-203 статистически достоверно эффективнее всех препаратов сравнения: в 2,5 раза тримекаина, в 1,6 раза лидокаина и в 1,9 раза новокаина. Из производных пиперазина наиболее активными явились МАВ-212 и МАВ-215 которые вызывали полный блок проводимости в течение 72,5 минут, что превышает статистически достоверно соответствующие показатели тримекаина и новокаина в 1,5 и 2 раза. Соединение МАВ-215 по длительности полной анестезии несколько превышает соответствующие показатели тримекаина и новокаина и соответствует по этому параметру лидокаину. Общая продолжительность анестезии МАВ-212 и МАВ-215 длительнее, чем у всех препаратов сравнения. МАВ-212 превосходит соответствующие показатели тримекаина в 2,46 раза, лидокаина 1,55 раза и новокаина в 3,3 раза. Общая продолжительность действия МАВ-215 превышает таковую тримекаина в 3 раза, лидокаина в 1,9 раза, а также новокаина в 4 раза.

Выводы. Таким образом, можно заключить, что испытанные соединения производные пиперидина МАВ-202 и МАВ-203 и производные пиперазина МАВ-212 и МАВ-215 в разной степени оказались активными при проводниковой анестезии и малотоксичными в сравнении с эталонными препаратами и могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения.

Иммуностимулирующая активность рекомбинантного интерлейкина-2

Андреева А. В.

Башкирский государственный аграрный университет, Уфа, alfia_andreeva@mail.ru

Для повышения эффективности вакцинации необходимо повышение естественной резистентности и неспецифической иммуностимуляции с помощью средств, обладающих иммуномодулирующими свойствами. Иммуностимуляторы при вакцинации вызывают изменения активности гуморальных и клеточных факторов иммунитета.

В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение динамики содержания иммуноглобулинов А, М и G в крови телят при стимуляции противоинфекционного иммунитета рекомбинантным интерлейкином-2 «Ронколейкин».

Были сформированы четыре группы новорожденных телят по принципу пар-аналогов (по шесть голов в каждой). Телят иммунизировали двукратно в 10-дневном возрасте в дозе 1,0 см^3 и через 8 – 10 суток после первой вакцинации повторно в дозе 2,0 см^3 («Вакцина формолквасцовая против сальмонеллёза телят»). Контрольная группа телят получала двукратную вакцинацию против сальмонеллёза по вышеуказанной схеме; вторая группа — «Ронколейкин» при вакцинации и ревакцинации (подкожно, в дозе 1000 МЕ/кг); третья группа — «Ронколейкин» при рождении (подкожно, в дозе 100000 МЕ на животное) и «Ронколейкин» при вакцинации (подкожно, в дозе 1000 МЕ/кг); четвёртая группа — «Ронколейкин» при рождении (подкожно, 100000 МЕ на животное).

Взятие крови проводили на 10-й, 20-й, 30-й, 60-й дни после рождения. Содержание иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови телят определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1965).

В начале исследований уровень иммуноглобулина А в сыворотке крови телят контрольной и всех опытных групп находился в пределах 0,35 ± 0,01 – 0,46 ± 0,01 г/л. У телят второй, третьей и четвертой группы, которым применяли «Ронколейкин», количество изучаемого показателя в сыворотке крови увеличилось. На 20-й день исследований уровень иммуноглобулина А был выше фонового значения данного показателя в 1,32 раза (на 0,11 г/л), в 1,28 раза (на 0,11 г/л) и в 1,23 раза (на 0,09 г/л); на 30-й день — в 1,68 раза (на 0,23 г/л), в 1,53 раза (на 0,21 г/л), в 1,49 раза (на 0,19 г/л); на 60-й день — в 1,74 раза (на 0,25 г/л), в 1,63 (на 0,25 г/л) и в 1,54 раза (на 0,21 г/л), соответственно.

Содержание Ig M в сыворотке крови телят контрольной группы колебалось на протяжении опыта в пределах от 1,40 ± 0,03 до 1,68 ± 0,05 г/л, в опытных группах — от 1,37 ± 0,03 до 2,25 ± 0,07 г/л. Максимальное содержание данного показателя за период исследований регистрировалось на 20-й день в сыворотке крови телят третьей группы, что превысило контрольный показатель на данный период в 1,32 раза (на 0,54 г/л).

В начале исследований уровень Ig G в сыворотке крови телят контрольной группы составил 11,38 ± 0,23 г/л, в опытных группах находился на уровне 11,6 ± 0,19 – 13,3 ± 0,18 г/л. Во всех исследуемых группах наибольших значений содержание иммуноглобулина G в сыворотке крови телят достигло на 30-й день после рождения. На 60-й день наблюдалось некоторое снижение данного показателя, однако содержание иммуноглобулина G оставалось выше фоновых значений. Максимального количества иммуноглобулин G достиг в сыворотке крови телят третьей группы на 30-й день после рождения и превысил на данный срок показатель животных первой группы — в 1,28 (на 4,11 г/л); второй — в 1,08 раза (на 1,43); четвертой — в 1,11 раза (на 1,85 г/л), соответственно.

Таким образом, у всего привитого вакциной молодняка активизировался гуморальный иммунитет, в сыворотке крови увеличилось содержание иммуноглобулина А, М, G, при этом у животных опытных групп наблюдалась более выраженная иммунологическая перестройка, чем у контрольных. Выработка иммуноглобулинов началась с первых дней после вакцинации.

Синтез и структурно-функциональные исследования пептидов

Андреева Л. А., Нагаев И. Ю., Вьюнова Т. В., Мясоедов Н. Ф.

Институт молекулярной генетики РАН, Москва, landr@img.ras.ru

Эндогенные пептиды являются природными регуляторами многих физиологических функций человека и животных. Они имеют эндогенные мишени действия, а в организме имеются ферментные системы их быстрой деградации. В настоящее время известно уже несколько тысяч различных пептидов, обладающих различным физиологическим действием. Пептиды, как класс физиологически активных веществ, все больше представляют большой интерес и привлекают внимание исследователей с точки зрения создания на их основе новых лекарственных препаратов. Это связано с тем, что пептиды являются одним из основных элементов регуляции жизнедеятельности клеток, органов и организма в целом. Предприняты многочисленные попытки создания лекарств на основе регуляторных пептидов, однако первоначальные надежды на быстроту и продуктивность этих разработок не оправдались. Известны лишь единичные пептидные последовательности, которые используются в качестве лекарственных препаратов. Создание новых фармацевтических субстанций на основе пептидов является одной их основных задач фармакологии. Нами предложена концепция направленного конструирования пептидов с определенными физиологическими свойствами. В основу её положен поиск в эндогенных, полифункциональных пептидах фармакофоров, ответственных за определенные функции, пролонгирование их действия за счет защиты N- и C- концевых аминокислот, природными аминокислотами. Для реализации этого подхода использовался направленный химический синтез пептидов, последующий их скрининг на моделях *in vitro* и *in vivo*. В докладе обобщаются работы по разработке схем и методов синтеза пептидов, приводятся данные по физико-химическим свойствам синтезированных пептидных последовательностей кортикотропинов, обестатина, тиролиберина, глипролинов и результаты проведенных структурно-функциональных исследований в ряду синтезированных пептидов.

Все проведенные исследования и отобранные пептидные последовательности представляют интерес для последующих исследований с целью создания на их основе эффективных лекарственных средств.

Работы выполнены при поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» № 01201353020 и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий».

Кортикостерон, норадреналин и эндоканнабиноиды: волк, коза и капуста проблемы фармакологической патогенетической терапии острого стресса

[1,2]Андяржанова Э. А., [1]Кудрин В. С., [1]Ковалев Г. И., [2]Вотьяк К. Т.

[1]*Институт фармакологии имени В. В. Закусова, Москва,*
[2]*Max Planck Institute of Psychiatry, Munich; anderzhanova@psych.mpg.de*

Существует два важных аспекта терапии острого стресса, затрудняющих оптимизацию фармакологических способов воздействия. С одной стороны, необходимо устранять негативные последствия стресса: генерализацию тревожности, снижение эффективности когнитивного контроля эмоций, формирование памяти о негативном опыте с доминированием эмоций негативной валентности. Эти явления опосредуются, в том числе, изменениями в системе норадреналина. С другой стороны, требуется сохранять связанные с секрецией кортикостерона адаптивные изменения, включающие активацию центрального метаболизма, кардио-васкулярной и иммунной систем. При этом желательно удерживать эмоционально нейтральную память (эндоканнабиноидная система анксиолизиса) о событии в её обучающем контексте.

Рассмотрение взаимодействия кортикостерона, норадреналина и эндоканна-биноидов (анандамида и 2-AG), медиаторов трех основных систем, опосредующих стресс, в нашем комплексном нейрохимическом и поведенческом исследовании на мышах поставило своей целью выяснить, какой из компонентов предпочтителен как цель фармакотерапии.

Мы обнаружили, что секреция кортикостерона у мышей во время острого психологического стресса практически не снижалась при введении β-блокаторов с разной проницаемостью гемато-энцефалического барьера, пропранолола и соталола. Пропранолол так же не был эффективен в предотвращении отдаленных последствий психофизиологического стресса в электро-шоковой модели пост-травматического стрессового заболевания. При этом величина перистрессовой (во время и через день после острого стресса) секреции кортикостерона указывала на степень немедленных изменений в поведении, вызванных стрессом, но не была индикативна по отношению к тому, насколько выраженными были отсроченное усиление *startle-reflex* и память о негативном опыте. Оценка уровня норадренергической нейропередачи была значимо информативна и найденные соответствия между её интенсивностью и последствиями стресса носили нелинейный характер. Базируясь на наших результатах и исходя из факта многокомпонентности рецепторного звена норадренергической нейротрансмиссии, можно объяснить недостаточную успешность терапии острого стресса с помощью β-блокаторов тем, что при стандартной схеме лечения трудно попасть в концентрационное и временное окно оптимального воздействия. Необходимый для большей эффективности подбор дозы — задача мало осуществимая практически, в силу ургентности курируемого состояния.

Воздействие на эндоканнабиноидный компонент стрессового ответа позволяет корректировать норадренергическую нейротрансмиссию, потенциально, в соответствии с индивидуальной потребностью. Мы показали, что блокатор гидролиза анандамида AM404 обладал анксиолитической активностью, предотвращал вызванное стрессом повышение высвобождения норадреналина в амигдале, а также существенно снижал уровень секреции кортикостерона в парадигме острого экспериментального психологического стресса. Обоснованность поиска новых анксиолитических препаратов ингибиторов гидролиза эндоканнабиноидов должна быть подтверждена дальнейшими исследованиями, которые позволят определить, насколько патогномонична опосредуемая эндоканнабиноидами взаимосвязь между изменениями в норадренергической нейропередаче и в секреции кортикостерона, насколько сильно определяет анксиолитический эффект субстратная специфичность ингибиторов и находится ли эта эффективность в связи с модальностью стресса. Тем не менее, фармакологическая модуляция эндоканнабиноидной нейропередачи может быть способом воздействия, преодолевающим проблему нарушения баланса адаптивного и дисадаптивного ответа при стрессе. Кажется перспективной разработка препаратов, влияющих на активность специфических ферментов гидролиза анандамида и 2-AG, в качестве анксиолитиков нового поколения.

Зависимость результатов метода ДНК-комет от используемого программного обеспечения анализа изображений

[1]Анисина Е. А., [2]Сирота Н. П., [1]Чайка З. В.,
[1]Жанатаев А. К., [1]Дурнев А. Д.

[1]*НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, anisinalena@yandex.ru;*
[2]*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино*

Актуальность. Метод ДНК-комет — современный метод оценки первичных ДНК-повреждений, находит широкое применение не только в качестве экспертного теста в доклинической оценке лекарственных средств, но и в сфере медико-биологических исследований при изучении механизмов патогенеза и формирования фармакологических эффектов. Для анализа цифровых изображений ДНК-комет доступно несколько программных продуктов, как коммерческих, так и распространяемых на условиях бесплатного использования (freeware). Вместе с тем, вклад используемого программного обеспечения (ПО) в вариабельность межлабораторных данных остается не ясным. Имеются лишь единичные публикации, в которых проводилась обработка не идентичных изображений с использованием двух коммерческих ПО.

Целью настоящих исследований явилась сравнительная оценка различного ПО для анализа изображений ДНК-комет для определения его возможного вклада в вариабельность результатов.

Материалы и методы. В исследовании использовали следующее ПО: CASP (v. 1.2.2), OpenComet, Comet IV (Perceptive Instruments), Comet Imager (Metasystems) и МАИК (ИТЭБ РАН). Анализировались цифровые изображения ДНК-комет клеток костного мозга интактных мышей и мышей, обработанных метилметансульфонатом в дозе 40 мг/кг (получены в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова). Первоначально изображения анализировали с помощью ПО OpenComet, в результате чего получали файл с результатами измерений и копию исходного изображения с пронумерованными ДНК-кометами. Далее изображения для удобства сопоставления ранжировались в группы по показателю %ДНК в хвосте: 1 – 5 %; 5 – 10 %; 10 – 20 %; 20 – 30 %; 30 – 40 % и 40 %. После чего изображения анализировали с помощью остального ПО с подсчетом как средних значений для каждого цифрового изображения и группы, так и отдельных ДНК-комет на изображениях.

Результаты исследования. Проведенный анализ не выявил достоверных различий в средних показателях %ДНК в хвосте по группам и по отдельным изображениям, измеренным различным ПО. Вместе с тем, при использовании в качестве показателя момента ДНК-комет (tail moment) или момента по Оливе (Olive tail moment) обнаружены существенные различия в зависимости от использованного ПО. Эти различия обусловлены отсутствием возможности калибровки изображений в некоторых программах по такому параметру, как микрометры на пиксель. Обработка одних и тех же ДНК-комет ПО в случае оценки по показателям момента ДНК-комет в пикселях приводила к завышению полученных величин в два раза, по сравнению с представлением в микрометрах.

Выводы. Для снижения вариабельности меж- и внутрилабораторных данных при анализе цифровых изображений, полученных методом ДНК-комет, рекомендуется использование в качестве показателя поврежденности ДНК процентное содержание ДНК в хвосте.

Оценка дифференцировочной активности димерных дипептидных миметиков 1-й и 4-й петли фактора роста нервов на культуре клеток феохромоцитомы крысы линии PC12

[1]Антипова Т. А., [1]Николаев С. В., [2]Ревищин А. В.,
[2]Савченко Е. А., [2]Павлова Г. В., [1]Гудашева Т. А.

[1] *НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, zenina_tatyana@mail.ru;*
[2] *Институт биологии гена РАН, Москва*

Актуальность. Известно, что эффекты фактора роста нервов (NGF) на выживаемость и рост отростков нейронов обусловлены его взаимодействием с TrkA рецептором. Это приводит к активации сигнального трансдукционного каскада, вклю-

чающего фосфатидилинозитол-3 киназный (PI3K/AKT) и митоген-активируемый протеинкиназный (MEK/MAPK/ERK) пути. Активация PI3K/AKT способствует выживанию нейронов. MEK/MAPK/Erk-киназный путь контролирует в основном деление и дифференцировку клеток. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова была сформулирована гипотеза, что разные функции NGF контролируются взаимодействием разных петель с одним и тем же TrkA-рецептором. В рамках этой гипотезы были синтезированы ГК-2 (гексаметилендиамид *бис*-(*N*-моносукцинил-*L*-глутамил-*L*-лизина)), димерный дипептидный миметик 4-й петли NGF, и ГК-6 (гексаметилендиамид *бис*-(*N*-аминокапроил-глицил-*L*-лизина)), миметик 1-й петли NGF. Оба миметика активировали TrkA-рецептор, PI3K/AKT, и обладали нейропротекторным эффектом. Кроме того, ГК-6, активировал еще и MEK/MAPK/Erk-киназный путь.

Целью настоящего исследования было показать, что миметик 1-й петли ГК-6, в отличие от миметика 4-й петли NGF ГК-2 обладает дифференцирующей активностью по нейрональномй типу.

Материалы и методы. Клетки PC12 культивировали при температуре 37(С, 5 % CO_2 в среде ДМЕМ, содержащей 5 % FBS (фетальной бычьей сыворотки, Gibco, США) 2мМ *L*-глутамина (ICN Pharmaceuticals, США). Клетки PC12 рассеивали с плотностью 3,5 тыс. на лунку в среде ДМЕМ с 1 % FBS. В момент посева в среду культивирования добавляли NGF в качестве положительного контроля в конечной концентрации 100 нг/мл (≈10^{-9} М), пептиды ГК-2 и ГК-6 в конечных концентрациях 10^{-5} М – 10^{-8} М. Указанная концентрация NGF используется в экспериментах по выявлению нейропротекторной и дифференцирующей активности на клетках PC12 и не является токсичной для клеток. В дальнейшем исследуемые пептиды и NGF вносили в среду каждые 48 ч в течение 6 суток. О степени дифференцировки клеток судили по форме и размерам клеток, количеству и длине отростков. Дифференцированными считались клетки, имевшие отростки размером более, чем величина диаметра тела клетки. Для окраски клеток PC12 на нейрональный маркер бета-тубулин 3 (Abcam, Великобритания) пептиды вносили по той же схеме в эквимолярных концентрациях 10^{-6} М. Окрашивание клеток антителами на бета-тубулин 3 в разведении 1:100 проводили в течение ночи при 4 °С. В качестве вторичных использовали антитела козы против иммуноглобулина кролика конъюгированные флуоресцентным красителем DyLight 488 (Abcam, США) в разведении 1:250 в течение 1 ч. Фотографирование клеток проводили с использованием флуоресцентного микроскопа Nikon Eclipse TS100-F (Япония) при увеличении ×100.

Результаты и их обсуждение. Для определения дифференцирующей активности пептидных миметиков фактора роста нервов использовали клетки феохромоцитомы крысы линии PC12, которые содержат TrkA рецепторы и при добавлении NGF дифференцируются по нейрональному типу.

Дипептидный миметик ГК-2 в отличие от NGF не вызывал дифференцировку клеток линии PC12 ни в одной из исследуемых концентраций. Внешний вид клеток PC12 после обработки ГК-2 не отличался от контроля, образование отростков не наблюдалось. В то же время на 6-й день после внесения в среду культивирования ГК-6 в конечной концентрации 10^{-6} М недифференцированные клетки PC12 образовывали цитоплазматические отростки, величина которых превышала диаметр клетки. Для подтверждения дифференцировки клеток PC12 по нейрональному типу нами было использовано окрашивание на нейрональный маркер бета-тубулин III, поскольку последний экспрессируется исключительно при дифференцировке клеток по нейрональному типу. Нами было показано, что в терминалях дифференцированных клеток PC12 как под действием ГК-6, так и NGF обнаруживается нейрональный маркер бета-тубулин III.

Вывод. Таким образом, дипептидный миметик 1-й петли фактора роста нервов ГК-6 вызывает дифференцировку клеток PC-12 по нейрональному типу.

Пептидный анксиолитик селанк препятствует этанол-индуцированному повышению BDNF в префронтальной коре и гиппокампе крыс в условиях алкогольной абстиненции

Антипова Т. А., Круглов С. В., Надорова А. В., Колик Л. Г.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, zenina_tatyana@mail.ru

Актуальность. Усиление экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) ассоциируется с потреблением психоактивных веществ. BDNF в дорсальном стриатуме действует как центральный медиатор гомеостатического механизма, который активируется при остром введении этанола, и направлен на снижение чувствительности грызунов к алкоголь-индуцированному поведению. Синтезированный на основе модификации структуры регуляторного тетрапептида тафтсина гептапептид с пролонгированным действием селанк (треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицил-пролил-диацетат) обладает уникальным фармакологическим профилем, сочетающим анксиолитическое, антидепрессивное, антиамнестическое и ноотропное действие. Ранее была доказана эффективность селанка в отношении формирования тревожного поведения, спровоцированного отменой алкоголя у «этанол-зависимых» животных, и установлено участие селанка в регуляции экспрессии BDNF в гиппокампе крыс в опытах *in vivo* при интраназальном введении.

Цель настоящей работы. Исследование влияния селанка на содержание BDNF в префронтальной коре и гиппокампе мозга хронически алкоголизированных крыс в условиях продолжительной абстиненции.

Материалы и методы. Опыты выполнены на беспородных крысах-самцах с массой тела 480 – 520 г в активной фазе эксперимента (питомник «Андреевка»). Животные из экспериментальных групп (1 гр. — этанол, 2 гр. — этанол + селанк) содержались в индивидуальных клетках с предоставлением 10 % раствора этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 30 недель, в аналогичных условиях находились животные из контрольных групп (3 гр. — вода, 4 гр. — вода + селанк), которые вместо этанола имели доступ к воде в течение 30 недель. По окончании хронической алкоголизации крыс из экспериментальных групп лишали доступа к этанолу и в течение последующих 7 дней вводили воду для инъекций (1 гр.) и селанк в анксиолитической дозе 0.3 мг/кг, в/б, 1 раз в день (2 гр.). Неалкоголизированные крысы также получали воду для инъекций (3 гр.) и селанк в изучаемой дозе (4 гр.) в течение 7 дней. На 8-й день эксперимента через 24 часа после последней инъекции препарата животных декапитировали, извлекали мозг для выделения отдельных структур для биохимического исследования содержания BDNF методом Вестерн-блот анализа с использованием специфических антител к этому белку.

Результаты и их обсуждение. Селанк не оказывал статистически значимого влияния на содержание BDNF в гиппокампе 2,0 ± 0,2 о.д.е (3 гр.) и 2,3 ± 0,2 о.д.е. (4 гр.) и коре 1,1 ± 0,2 о.д.е (3 гр.) и 1,4 ± 0,4 о.д.е. (4 гр.) у животных, не имевших контакта с этанолом, хотя и демонстрировал тенденцию к увеличению данного показателя. Принудительная алкоголизация в течение 30 недель приводила к статистически значимому увеличению содержания BDNF как в гиппокампе (1 гр. 3,4 ± 0,6 о.д.е., 3 гр. 2,0 ± 0,2 о.д.е), так и в коре (1 гр. 1,8 ± 0,3 о.д.е., 3 гр. 1,1 ± 0,2 о.д.е.). Селанк при субхроническом системном введении статистически значимо снижал уровень BDNF в указанных структурах мозга, восстанавливая показатели до контрольных значений неалкоголизированных животных: в гиппокампе этот показатель составил 2,0 ± 0,3 о.д.е (2 гр.), а в коре 1,2 ± 0,3 о.д.е.(2 гр.). Показанное увеличение BDNF в исследуемых отделах, вероятно, носит компенсаторный адаптационный характер в ответ на длительное повреждающее действие этанола. Снижение содержания нейротрофина на фоне действия селанка, вероятно, определяется его влиянием на ГАМК-ергическую и серотонинергическую медиаторные системы мозга.

Вывод. Таким образом, фармакологическое действие селанка на процессы, протекающие в ЦНС, может быть обусловлено регуляцией связанных с BDNF сигнальных путей.

Исследование антиапоптотических свойств агониста TrkA-рецептора ГК-2 на модели оксидативного стресса в культуре клеток сосудистого эндотелия человека (HUVEC)

Антипова Т. А., Николаев С. В., Пекельдина Е. С., Крыжановский С. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, zenina tatyana@mail.ru

Актуальность. Ранее нами была исследована ангиогенная активность агониста TrkA-рецептора ГК-2 в культуре клеток сосудистого эндотелия человека (HUVEC) на модели оксидативного стресса с использованием перекиси водорода в концентрации 200 мкМ, которая по литературным данным, стимулирует апоптоз. Известно, что апоптоз сопровождается развертыванием биохимических и морфологических изменений в клетке: конденсация хроматина, фрагментация ДНК, сжатие клетки). Окраска флюоресцентным красителем Хехст (Hoechst 33258) используется как специфический метод определения апоптоза. Ядерный краситель Hoechst 33258 окрашивает ядра всех клеток и помогает выявить морфологические изменения хроматина. Данный метод позволяет выявить клетки с конденсированным хроматином характерным для апоптоза.

Цель работы состояла в исследовании антиапоптотических свойств ГК-2 на модели оксидативного стресса в культуре клеток HUVEC с использованием окраски по Hoechst 33258.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на культуре эндотелиальных клеток из пупочной вены человека (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC). Клетки рассаживали с плотностью 5 тыс. на лунку в среде ДМЕМ до достижения монослоя. H_2O_2 в конечной концентрации 200 мкМ вносили на 24 ч. Затем культуральную среду, содержащую H_2O_2, заменяли на нормальную. NGF ($\approx 10^{-9}$ М) и ГК-2 (10^{-6} М) вносили после отмывки среды с H_2O_2 в конечной концентрации 10^{-5} М и далее каждые 48 ч в течение 6 суток. Далее клетки 3 раза промывали фосфатным буфером и фиксировали метанолом. Далее проводили окрашивание клеток ядерным красителем Hoechst 33258 (Serva, FRG) (5 мкг/мл) в течение 30 мин при комнатной температуре. После окрашивания считали количество клеток с конденсированным хроматином в 5 полях зрения каждой лунки с использованием флюоресцентного микроскопа «Nikon Eclipse» TS100-F.

Результаты и их обсуждение. Оксидативный стресс приводил к повреждению ядер эндотелиальных клеток. В контроле количество клеток с конденсированным хроматином в поврежденных ядрах составило 9 ± 2, в перекиси водорода 78 ± 9* (* — $p \leq 0{,}05$ по сравнению с контролем). Внесение NGF или ГК-2 после H_2O_2 достоверно снижало число таких клеток (44 ± 9^ и 41 ± 8^ соответственно) (^ — $p \leq 0{,}05$ по сравнению с перекисью водорода) и препятствовало развитию морфологических изменений ядерного хроматина.

Конденсация хроматина — это наиболее характерное проявление апоптоза. Хроматин конденсируется по периферии, под мембраной ядра, при этом образуются четко очерченные плотные массы различной формы и размеров. Ядро может разрываться на два или несколько фрагментов. Механизм конденсации хроматина обусловлен расщеплением ядерной ДНК в местах, связывающих отдельные нуклеосомы, что приводит к развитию большого количества фрагментов. Ранее нами было показано, что внесение ГК-2 в культуру гиппокампальных клеток линии HT-22 приводило к синтезу белков HSP70. Хорошо известно, что увеличение содержания HSP70 приводит к возрастанию уровня антиапоптотических белков Bcl-2 и снижению проапоптотических Bax. Кроме того, HSP70 блокирует вовлечение прокаспазы-9 в апоптосомы, а также саму каспазу-9. HSP70 может связываться с эндонуклеазой EndoG и блокировать транслокацию этого проапоптотического фактора в ядро. Таким образом, антиапоптотическое действие ГК-2 может быть опосредовано его влиянием на синтез белков теплового шока HSP70, являющихся основным звеном защиты клеток от повреждений, в том числе вызванных оксидативным стрессом.

Вывод. ГК-2, подобно NGF, в культуре клеток эндотелия человека HUVEC препятствует развитию процесса апоптоза, вызванного перекисью водорода.

Хронобиологические доказательства анксиолитического действия мелатонина

Арушанян Э. Б., Бейер Э. В., Каминская О. В.

Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь, karokris@mail.ru

Актуальность. Существуют сведения о наличии у эпифизарного мелатонина противотревожных свойств. Между тем основное действие гормона направлено на организацию различных биологических ритмов. В связи с этим представлялось интересным с использованием различных хронобиологических подходов оценить сдвиги, сопутствующие психотропному действию вещества.

Цель. Изучить значение хронобиологического аспекта для противотревожного эффекта мелатонина.

Материалы и методы. Опыты выполнены на белых нелинейных крысах-самцах. Противотревожное действие мелатонина исследовали с использованием традиционных психофармакологических методов — учета поведения животных в открытом поле, крестообразном лабиринте и конфликтной ситуации. Для оценки хронобиологических эффектов гормона регистрировали суточную динамику двигательной активности крыс, ритмическую структуру принудительного плавания и вариативность сердечного ритма методом кардиоинтервалографии. Результаты применения мелатонина (0,1 мг/кг) сравнивали с данными контроля (введение физиологического раствора).

Результаты. Данные, полученные нами с использованием разных поведенческих моделей (открытое поле, крестообразный лабиринт, конфликтная ситуация) совпадают с представлениями о наличии у мелатонина анксиолитической активности. Кроме того, обнаружено, что снижение тревожности крыс сопровождалось изменениями ритмической организации поведения и деятельности сердца. Анализ суммарной хронограммы циркадианной локомоции крыс выявил отчетливое синхронизующее действие мелатонина. Подвижность животных в начале темновой фазы быстро нарастала, оставаясь достаточно высокой всю вторую половину ночи, а ее акрофаза смещалась на более позднее время. В результате происходило статистически достоверное повышение амплитуды ритма (соотношение числа ночных переходов к дневным с 3,1 ± 0,4 до 4,6 ± 0,6; $P < 0{,}05$). Под влиянием мелатонина менялась временная динамика плавательного поведения в виде достоверного ограничения числа самых коротких циклов, как активного плавания, так и неподвижности. В итоге процентное соотношение между основными гармониками ритма смещалось в пользу длительных эпизодов (с 18,5 ± 2,4 % до 32,8 ± 3,2 %; $P < 0{,}05$). Существенно, что такая реорганизация структуры плавания наблюдалась независимо от превалирующей формы поведения (активного плавания либо иммобилизации). По данным кардиоинтервалограммы, вещество вызывало явное усиление вариативности сердечного ритма как свидетельство десимпатизации. Мода смещалась вправо по оси абсцисс, а ее амплитуда и индекс напряжения снижались. Особенно резко менялись спектральные показатели ритма с увеличением мощности дыхательных волн и потому значимым падением индекса централизации (с 4,0 ± 0,3 до 2,8 ± 0,3; $P < 0{,}05$).

Вывод. Использованный хронобиологический подход свидетельствует о том, что анксиолитическое действие мелатонина совпадает с синхронизацией суточного ритма подвижности, адаптивной перестройкой временной динамики плавания и десимпатизацией, судя по усилению вариативности сердечного ритма.

Влияние целекоксиба, мелатонина и их сочетания на морфологические и гематологические показатели воспалительного процесса при формалиновом артрите

Арушанян Э. Б., Семенов С. В., Боташева В. С.

Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, sergey-semenov@hotmail.com

Актуальность. До сих пор не решена проблема относительно безопасной фармакотерапии суставной патологии.

Цель. Изучить возможность коррекции фармакологической активности распространенного нестероидного анальгетика це-

лекоксиба с помощью малотоксичного эпифизарного гормона мелатонина на модели формалинового артрита у крыс.

Методы. Опыты выполнены на 115 беспородных крысах-самцах, у которых моделировали артрит однократным введением раствора формалина в полость сустава плюсны. Выполнено несколько серий экспериментов на животных, получавших на этом фоне в течение недели внутрибрюшинные инъекции физиологического раствора (контроль), разные дозы целекоксиба, мелатонина и их комбинацию. Оценивали рутинными методами гематологические показатели воспалительной реакции, а также морфометрически на срезах пораженного сустава и окружающих его тканей. Статистическую достоверность полученных результатов по сравнению с контролем оценивали с помощью парного *t*-критерия Стьюдента для независимых совокупностей.

Результаты. В эффективных дозах (2,5 и 5,0 мг/кг) целекоксиб существенно ограничивал выраженность воспалительного процесса. В сравнении с контролем, по данным лейкограммы на это указывала тенденция к восстановлению нормального оотношения между клетками гранулоцитарного звена и лим - фоцитами. На срезах сустава и окружающих тканей определились участки скудно выраженного отека и слабое разрыхление коллагеновых волокон. В тоже время такого рода признаки противовоспалительного действия вещества отсутствовали при использовании его в более низкой дозе (0,1 мг/кг). Мелатонин в относительно высоких дозах (0,1 и 0,05 мг/кг) также демонстрировал противовоспалительную активность (снижение числа лейкоцитов до 8,9 и 12,8 · 10^9/л, нормализация нейтрофилов и лимфоцитов крови, прирост фибробластов до 75,8 в поле зрения в инфильтрате параартикулярных тканей, при $p \leq 0{,}01$) сходную с эффектом целекоксиба. Подпороговой для такого действия оказалась доза в 0,01 мг/кг гормонального препарата. Как установлено в опытах на животных, одновременно получавших подпороговые для ограничения воспалительной реакции дозы обоих веществ, это сопровождалось по гематологическим (снижение числа лейкоцитов до 10,3 · 10^9/л, восстановление оптимального соотношения между лимфоцитами и нейтрофилами, при $p \leq 0{,}01$) и морфологическим (снижение лимфоцитов до 27,5, макрофагов до 31,5 и прирост фибробластов до 90,5 в поле зрения в инфильтрате параартикулярных тканей, при $p \leq 0{,}01$) критериям отчетливыми противовоспалительными сдвигами. Установленный синергизм может определяться сходной точкой приложения действия целекоксиба и мелатонина, включая однонаправленное ингибирование ЦОГ-2 и ядерного фактора NF-кВ.

Вывод. Малотоксичный эпифизарный гормональный препарат мелатонин потенцирует противовоспалительную активность целекоксиба, что позволяет рекомендовать их сочетанное применение в клинике, в том числе с целью снижения дозировок и коррекции побочных свойств нестероидных противовоспалительных средств.

Анализ клинического случая возникновения нейролептического синдрома при применении препарата галоперидол

[1,2]Архипов В. В.

[1] *Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России;*

[2] *Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, vv-rkhipov@yandex.ru*

Актуальность. Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) — это тяжелая нежелательная лекарственная реакция (НЛР), связанная с влиянием нейролептиков и других психотропных препаратов на различные процессы и нейронные связи в головном мозге, которая характеризуется отличительным клиническим синдромом: лихорадка, ригидность мышц, вегетативная дисфункцией нервной системы и изменения психического состояния.

Частота развития ЗНС, по данным зарубежных публикаций, составляет от 0,02 % до 3,23 % всех больных. К факторам риска возникновения относят ряд внешних факторов, связанных с параметрами антипсихотической терапии и физиологическим состоянием пациента. Прогноз течения ЗНС довольно серьезный и сопряжен с течением основного и сопутствующих заболеваний.

Цель работы. Провести детальный клинико-фармакологический разбор случая НЛР при применение препарата галоперидол.

Материалы и методы исследования. 1. Ретроспективный клинико-фармакологический анализ карты стационарного больного с НЛР. 2. Аналитический метод анализа нормативной документации и литературных данных по вопросам обращения лекарственных средств и регистрации НЛР в Российской Федерации. 3. Метод экспертной оценки эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов.

Результаты и обсуждение. Особенностью данного клинического случая является то, что фармакогенетический анализ крови пациента с ЗНС выявил, что он является гетерозиготным носителем «медленного» аллеля CYP2D6*4, что позволяет обозначить новые возможности предупреждения и лечения ЗНС.

Известно, что при комплексной терапии ЗНС, наряду с дофаминомиметиками, применяются ноотропные средства. Особенно целесообразно их применение у пациентов с цереброваскулярной патологией. В представленном клиническом случае совместно с амантадином для лечения ЗНС применен отечественный антиоксидантный препарат с выраженным ноотропным эффектом этилметилгидроксипиридина малат, при исследовании которого ранее был выявлен эффект индукции CYP2D6.

Следует отметить, что на примере данного случая показано, как своевременная диагностика ЗНС и проведенный комплекс лечебно-диагностических мероприятий позволили добиться существенного регресса симптоматики, сохранить пациенту жизнь и избежать существенного ухудшения качества жизни.

Выводы. 1. На примере представленного клинического наблюдения с применением методологии персонализированной медицины, сделано предположение о том, что важную роль в развитии ЗНС имеет полиморфизм гена CYP 2D6.

2. Впервые в комплексе мероприятий по лечению НЛР на галоперидол успешно применен отечественный препарат — этилметилгидроксипиридина малат, дано патогенетическое обоснование его применению при ЗНС.

3. Выделены современные клинические лабораторные и инструментальные критерии диагностики ЗНС, особенности заполнения извещения о НЛР.

4. Проведенная работа позволяет считать перспективной проведение «школы клинического фармаколога» с разбором случаев НЛР, имевших место в стационаре.

Анализ опыта применения различных оценочных инструментов, позволяющих судить об эффективности и безопасности препаратов БТА при лечении синдрома спастичности у детей

[1,2] Архипов В. В., [1]Соловьева А. П.

[1] *Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России;*

[2] *Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, vv-arkhipov@yandex.ru*

Актуальность. Детский церебральный паралич (ДЦП) — собирательный термин, объединяющий группу хронических непрогрессирующих симптомокомплексов двигательных нарушений, вторичных по отношению к поражениям и/или аномалиям головного мозга, возникающим в перинатальном периоде.

По данным отечественных эпидемиологов, в России распространенность зарегистрированных случаев детских церебральных параличей составляет 2,2 – 3,3 случая на 1000 детей. При этом ДЦП — наиболее частая причина неврологической инвалидности в детском возрасте, причем на долю спастических форм ДЦП приходится абсолютное большинство пациентов — до 80 %.

В РФ у детей для лечения спастичности при детском церебральном параличе зарегистрированы два препарата ботулинического токсина типа А (БТА): Ботокс (Onabotulinumtoxin A) и Диспорт (Abobotulinumtoxin A), несколько отличающиеся по своему составу.

При детском церебральном параличе (ДЦП) лечение инъекциями препаратов БТА на сегодняшний день рассматривается как один из базовых методов.

Цель работы. На основании метанализа литературы выработать оптимальные методологические подходы к оценке эффективности лечения синдрома спастичности у детей с ДЦП.

Материалы и методы исследования. Ретроспективный анализ медицинской документации 130 пациентов с ДЦП, пролеченных с применением препаратов БТА.

Системный анализ литературных данные об опыте применения различных оценочных инструментов, позволяющих судить об эффективности лечения препаратами БТА синдрома спастичности у детей с ДЦП.

Результаты и обсуждение. В данной работе проанализированы показания и особенности применения препаратов ботулинического токсина типа А у детей с ДЦП. Выявлена и обоснована необходимость тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы с возможным риском применения препаратов у детей в различных возрастных группах. Проанализированы шкалы, применяемые при оценке эффективности терапии спастичности у детей с ДЦП. Приведены сведения о рекомендованных методах оценки, предложены шкалы, которые могут быть использованы при проведении оценки эффективности, проведен анализ их информативности и чувствительности при проведении клинико-экономического анализа.

Выводы. 1. Проблемы стандартизации и оптимизации комплексного применения различных оценочных инструментов, позволяющих судить об эффективности лечения синдрома спастичности у детей с ДЦП при проведении лечения препаратами БТА является краеугольным вопросом при проведении исследований.

2. Для проведения клинико-фармакологической оценки с использованием анализа «затраты — эффективность», в качестве основного критерия эффективности целесообразно использование Шкалы глобальных моторных функций (Gross Motor Function Classification System — GMFCS), так как её применение в достаточно короткие сроки и при минимальных затратах позволяет довольно объективно оценить эффектив- ность применения препаратов ботулинического токси- на А при клинико-экономическом анализе.

3. В ряде случаев, когда оценка клинической картины неоднозначна, в качестве дополнительных оценочных критериев возможно использование шкалы Тардье и/ или индивидуально других методов оценки (одновременно) для получения более достоверных результатов.

Анализ отдаленных морфологических проявлений структурного ремоделирования миокарда при доксорубицин-индуцированной регенераторно-пластической сердечной недостаточности

Архипова Т. В., Кива А. А., Кротова Ю. Н., Хлопонин Д. П., Хлопонин П. А.

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, rostgmu-fois@yandex.ru

Высокоэффективные и широко востребованные в онкологии антрациклиновые антибиотики типа доксорубицина (Д) отличает выраженная, в т.ч. отсроченная кардиотоксичность, ограничивающая круг их применения и чреватая развитием тяжелой, фармакологически рефрактерной сердечной недостаточности (СН).

В связи с этим основной целью работы было изучение основных проявлений структурной реорганизации миокарда крыс, развивающейся в отдаленные сроки после 2-недельного курса применения Д.

Исследование проводилось на 30 крысах-самцах линии Wistar массой 200 – 250 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария и разделенных на 2 группы. Животным основной группы А (n = 21) дробно (6-кратно в течение 2 недель) внутрибрюшинно вводили Д («Лэнс-Фарм», Россия) в курсовой дозе 15 мг/кг, животным контрольной группы Б (n = 9) — физ. раствор (ФР) в эквивалентном их массе объеме. Забор ткани миокарда и ее обработку проводили согласно общепринятым протоколам 1,2,3,6 и 8 недель спустя после окончания курса введения Д/ФР, выполняли световую и электронную микроскопию (на микроскопе Tecnai G2 Spirit Bio TWIN) полученного материала, а также иммуногистохимический анализ уровня белка Ki-67 в миокарде.

В динамике эксперимента в пределах 1 – 3 недель после воздействия Д на миокард крыс были очевидны морфологические проявления повреждения кардиомиоцитов (КМЦ) и интерстициального отека. Демонстративны были признаки апоптотической и некротической гибели КМЦ в сопряжении с развитием кардиосклероза, что свидетельствовало о начале формирования регенераторно-пластической СН. При этом во многих КМЦ обнаруживалось нарастание количества свободных рибосом и полисом (особенно вблизи мембран вставочных дисков), были эухроматизированы ядра, уменьшены в размерах и фибриллированы ядрышки, расширены межмембранное околоядерное пространство и тубулы саркоплазматической сети, активизированы проявления аутофагоцитоза. Через 6 и тем более 8 недель после введения Д морфологические проявления структурного ремоделирования миокарда становились еще более очевидны. Прежде всего, как следствие Д-индуцированной цитотоксичности можно было расценивать появление в миокарде митотически делящихся КМЦ с демонстрацией завершающих стадий деления. Нередко встречавшиеся по ходу наблюдения апоптотически погибавшие КМЦ или КМЦ в состоянии атрофии и некробиоза дополняли организующуюся архитектонику миокарда.

На основании полученных результатов можно констатировать, что 6 – 8-недель-ный период после введения Д следует рассматривать как период отсроченной активации как пролиферативного ответа КМЦ, так и реакции их клеточного компартмента биосинтеза на цитотоксическое влияние Д. Обнаруженные нами явные признаки митотического деления КМЦ, включая и завершающие его стадии, особенно на наиболее поздних сроках эксперимента, не достигали статистически достоверных показателей.

Тем не менее, в ходе сравнительного иммуногистохимического анализа содержания маркера клеточной пролиферации — ядерного белка Ki-67 было выявлено значительное повышение уровня Ki-67-позитивных клеток в миокарде крыс группы А на ранних сроках эксперимента (1 – 3 недели) — на 30 % по сравнению с группой В. Межгрупповые различия по этому показателю еще более увеличивались (до 45 %) в период с 6 по 8 недели эксперимента, при том, что в группе В количество Ki-67-позитивных клеток оставалось в целом неизменным.

Таким образом, Д-индуцированное структурное ремоделирование миокарда сопряжено не только с явными признаками цитотоксических повреждающих и даже фатальных воздействий Д на основные клеточные элементы миокарда, но и с очевидным проявлением индукции пролиферативной активности КМЦ. Однако, утверждать о возможном «индуцированном репаративном кардиомиогенезе с формированием кластеров новообразованных клеток» в миокарде крыс на фоне применения Д пока все-таки было бы несколько преждевременным.

Коррекция воспроизведенного острого гепатита оригинальным фитокомплексом на основе флоры Азербайджана

Ахундов Р. А., Абдулкеримова Ф. Д., Ханум Айдын гызы, Гулиева С. Т.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, movsumakhundov@rambler.ru

Актуальность. Для лечения патологии печени широко используются фитогепатопротекторы — особая группа препаратов, которые оказывают стимулирующее действие на пораженные клетки печени, способствуя восстановлению их структуры.

Целью исследования явилось экспериментальное изучение нового фитогепатопротектора на фоне экспериментально-токсического поражения печени тетрахлорметаном с гистоморфологическим и биохимическим подтверждением гепатотропного эффекта.

Методы исследования. Эксперименты проведены посерийно на 40 белых крысах обоего пола массой 180 – 220 г. После суточной пищевой депривации крысам с помощью специального зонда в пищевод в течении 4-х дней вводили тетрахлорметан ($CC1_4$) в кукурузном масле в дозе 0,064 мл на 100 г веса животного (С. Ю. Большухин и соавт.,2012). С целью коррекции воссозданной патологии печени был использован оригинальный фитогепатопротектор, состоящий из 9 лекарственных растений, произрастающий в Азербайджане, условно названный Азафитогепаром. Средство грызунам вводили декадно перорально в дозе 50 мг/кг. Действие испытуемого средства со-

поставляли с эффектом ЛИВ-52 в соответствующей дозе. Были изучены следующие биохимические показатели крови: количество ALT и AST; количество холестерина, триглицеридов и липопротеидов; активность щелочной фосфотазы; плотность С-реактивного белка, а также продукты перекисного окисления липидов (количество диеновых конъюгатов и малонового диальдегида).

Результаты и их обсуждение. Моделированный тетрахлорметаном гепатит характеризовался развитием некроза, белковой и жировой дистрофии гепатоцитов (Е. Е. Есауленко, 2014). На фоне гистологически подтвержденной патологии применение Азафитогепара выявило значимую защиту гепатобилиарной системы, которая выражалась существенным улучшением биохимических показателей: количество ALT, AST и щелочной фосфатазы уменьшились и составило соответственно 14 u/л (24 u/л при интоксикации), 30 u/л против 41 u/л и 88 u/л против 91 u/л ($p < 0{,}01$). Количество холестерина, триглицеридов и липопротеидов также уменьшилось соответственно на 11,2 %, 49,3 %, и 17,8 % ($p < 0{,}01$) относительно моделированной группы. Активность щелочной фосфатазы и плотность С-реактивного белка имела тенденцию к уменьшению соответственно на 49,3 % и 50 % ($p < 0{,}01$) относительно группы крыс с патологией печени. Количество диеновых конъюгатов и малонового диальдегида соответственно уменьшилась на 82 % и 75 % ($p < 0{,}01$), а активность каталазы наоборот, увеличилась на 5 % ($p < 0{,}01$). Одновременно с улучшением биохимических показателей применение Азафитогепара способствовало восстановлению нормальной морфологической структуры печени. В частности улучшалась микроциркуляция паренхимы, отмечалось отсутствие грубых фиброзных и псевдо-келоидных образований, структура долек была в значительной мере восстановлена и хорошо выражена, печеночные балки имели характерное радиальное расположение, что указывало на наличие у испытуемого средства гепатопротективных свойств (В. Г. Халилов, 2016).

Выводы. Комплексное средство Азафитогепар, содержащее большое количество флавоноидов, обладает существенным гепатотропным и детоксикацинным действием, сопоставимый с эффектом классического гепатотропного препарата ЛИВ-52. Отмеченное указывает на улучшение функции пораженной тетрахлорметаном гепатобилиарной системы.

Нейропротекторные эффекты нейроглутама при повреждении мозга, вызванном хронической алкогольной интоксикацией

Багметова В. В., Тюренков И. Н., Малюженко И. В., Ганзикова Н. С.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, vvbagmetova@gmail.com

Актуальность. В мире регистрируется неуклонный рост заболеваемости нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ), при этом выбор препаратов, которые могли бы влиять на прогноз, замедлить прогрессирование НДЗ весьма ограничен. Фармакологами Волгоградского государственного медицинского университета и химиками Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена разрабатывается новое средство нейроглутам (гидрохлорид бета-фенилглутаминовой кислоты), проявившее отчетливое нейропротекторное действие на моделях острого и хронического стресса, нарушений мозгового кровообращения. Известно, что хроническая алкогольная интоксикация вызывает нейродегенеративные изменения в ткани мозга и используется как прогериатрическая модель нейродегенерации.

Цель: изучить нейропротекторные эффекты нейроглутама при повреждении мозга, вызванном хронической алкогольной интоксикацией.

Материалы и методы. Исследование выполнено в соответствии с Приказом МЗ РФ от 01.04.2016 № 199н и требованиями Директивы 2010/63/EU от 22.09.2010 г. Эксперименты проводили на 5-месячных нелинейных белых крысах самцах (220 – 240 г), содержавшихся в стандартных условиях вивария. Животным опытных групп и позитивного контроля (ПК) на 20 недель заменяли питьевую воду 5 % этиловым спиртом с сахарозой (5 г сахара на 100 мл 5 % этанола). Группа негативного контроля (НК) получала отстоянную водопроводную воду. После отмены алкоголизации животным в течение 30 дней ежедневно 1-кратно, в одно и то же время вводили внутрибрюшинно в дистиллированной воде в эффективных дозах нейроглутам и препараты сравнения винпоцетин и ривастигмин — 26; 6; 2,5 мг/кг соответственно. Контрольные крысы получали дистиллированную воду. Поскольку выраженность когнитивных нарушений при НДЗ является показателем тяжести заболевания и эффективности терапии, нейропротекторные свойства нейроглутама оценивали по влиянию на когнитивные функции животных в тестах Т-лабиринт (5 попыток поиска пищевого подкрепления ежедневно 5 дней), лабиринт Барнс (4 попытки поиска отверстия с подкреплением ежедневно 7 дней) и «распознавание нового объекта» (РНО). Положительное подкрепление в лабиринтах — кусочки сыра (300 – 350 мг). Тестирование в Т-лабиринте начинали на 14-й день введения соединений после 24-часовой пищевой депривации, в лабиринте Барнс на 20-й день введения, в РНО на 28-й. Статистическая обработка результатов: ранговый однофакторный анализ Краскела-Уоллиса, критерий Данна.

Результаты и их обсуждение. У животных группы ПК, подвергшихся 20-недельной алкоголизации, отмечались выраженные когнитивные нарушения: статистически значимо увеличивалось время поиска пищевого подкрепления и количество ошибок кратковременной памяти во все дни тестирования в лабиринтах, по сравнению с показателями группы НК. Нейроглутам, ривастигмин и, в меньшей степени, винпоцетин улучшали когнитивные функции у животных, подвергшихся хронической алкоголизации — статистически значимо уменьшали время достижения подкрепления и количество ошибок кратковременной памяти в лабиринтах по сравнению с показателями группы ПК. В тесте РНО у крыс группы ПК снижалась способность к дифференциации нового и уже изученного объектов — уменьшалось время исследования нового объекта. Нейроглутам и препараты сравнения статистически значимо увеличивали время исследования нового объекта у животных. По влиянию на большинство показателей нейроглутам превосходил винпоцетин, но уступал ривастигмину.

Выводы. Нейроглутам оказывает нейропротекторное действие на модели повреждения мозга, вызванного хронической алкогольной интоксикацией, что проявляется в улучшении когнитивных функций у животных. По выраженности эффекта нейроглутам превосходит винпоцетин, но уступает ривастигмину.

К вопросу о механизмах реализации антидепрессивного действия тетрамезина в эксперименте

Байчурина А. З., Семина И. И., Гараев Р. С.

Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, afrida_bai@mail.ru

Проблема изыскания инновационных антидепрессантов с оригинальным спектром и механизмами действия актуальна как в нашей стране, так и за рубежом. Ранее нами было установлено, что диазиридины обладают психотропными свойствами: антидепрессивными, анксиолитическими, нейролептическими, ноотропными. Одно из наиболее перспективных соединений — тетрамезин (N,N′-этилен-бис-(3,3-диметилдиазиридин) находится на заключительном этапе доклинического изучения как антидепрессант с оригинальным спектром психотропного действия.

Цель исследования: изучить особенности и возможные механизмы реализации антидепрессивного действия тетрамезина в эксперименте.

Методы. Изучение антидепрессивной активности проводили на моделях «поведенческое отчаяние» на крысах (R. Porlsot, 1977) и «выученная беспомощность» на мышах (S. Mair, M. Seligman, 1976) в модификации H. Anisman, et al., 1977). На модели «поведенческое отчаяние» тетрамезин вводили в дозах, соответствующих 1/16 $ДЛ_{50}$, в/б, однократно за 1, 3 и 24 часа до опыта и в течение 14 дней. В тесте «выученная беспомощность» тетрамезин вводили в дозе 1/16 $ДЛ_{50,}$ в/б, в течение 12 дней. Препарат сравнения мелипрамин вводили в эквитоксических дозах. Изучение основных характеристик дофаминовых $Д_2$-рецепторов стриатума мозга крыс после курсового введения тетрамезина интактным животным и на модели «пове-

денческое отчаяние» проводили радиолигандным методом в модификации Д. Ю. Русакова (1992).

Результаты и обсуждение. В тесте «поведенческое отчаяние» при однократном введении на всех сроках наблюдения тетрамезин проявил активирующее действие: время иммобилизации крыс сокращалось на 42 – 74 % ($p = 0{,}001$). Мелипрамин в эквитоксической дозе не проявил активности при однократном введении. При введении в течение 14 дней тетрамезина и мелипрамина время иммобилизации сокращалось на 26 % и 40 % соответственно ($p < 0{,}05$). В тесте «выученная беспомощность» антидепрессивное действие тетрамезина начинало развиваться на 2-й день, а на 12-й день процент неизбеганий от общего числа проб и латентный период выполненных реакций были даже меньше, чем у нестрессированных животных. Мелипрамин был эффективен лишь на 12-й день.

Тетрамезин проявил высокую аффинность *in vitro* к дофаминовым Д2-рецепторам стриатума ($K_i > 10^{-7}$ М). Было установлено, что 14-дневное введение тетрамезина интактным крысам приводило к повышению связывания $Д_2$-рецепторов с 3[H]-спипероном при тенденции к уменьшению количества мест специфического связывания (B_{max}). У крыс на модели «поведенческое отчаяние» B_{max} через 24 ч и 7 дней была в 3 и 4,2 раза соответственно ниже, чем в контроле ($P = 0{,}05$). Введение тетрамезина в течение 7 дней после процедуры принудительного плавания вызывало повышение B_{max} в 6,3 раза по сравнению с «депрессивными» ($P < 0{,}05$) и вдвое по сравнению с интактными ($P < 0{,}05$), а предварительное 14-дневное введение предупреждало уменьшение B_{max} и повышало чувствительность рецепторов (K_d в 1,9 раза меньше, чем у «депрессивных», $p = 005$).

Выводы. 1. Тетрамезин обладает в экспериментах выраженной антидепрессивной активностью, характеризующейся быстрым развитием эффекта.

2. В реализации антидепрессивного действия тетрамезина имеет значение взаимодействие с дофаминовыми $Д_2$-рецепторами.

Психотропные эффекты некоторых производных алкосикарбонилалкилдиазиридинов

Байчурина А. З., Семина И. И., Овчинникова А. Г., Садыкова Р. Г., Виноградова Э. Ю., Исаева Д. Н.

Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, afrida_bai@mail.ru

Изыскание инновационных лекарственных средств для лечения психических заболеваний является актуальной задачей фармакологии. Ранее нами было показано, что диазиридины представляют собой новый класс соединений, обладающих психотропной активностью.

Цель исследования: изучение психотропной активности производных алкосикарбонилалкилдиазиридинов, синтезированных в ИОХ им. Н. Д. Зелинского АН РФ на основе новых технологий конструирования.

Материал и методы. Исследованы 1-(этоксикарбонил)метилдиазиридины с изопропильным (К-4) или изобутильным (К-7) радикалом у углеродного атома цикла, 3-изопропил-1-(этоксикарбонил)этилдиазиридин (К-9) и 3,3-диметил-1-(метоксикарбонил)этилдиазиридин (К-1).

В опытах на мышах изучали острую токсичность, седативное/активирующее действие в тесте «открытое поле», анксиолитическую активность в приподнятом крестообразном лабиринте, антидепрессивную активность на модели «поведенческое отчаяние» по Porsolt при введении соединений в дозах 1/3 или 1/20 $ДЛ_{50}$ в/б за 40 мин до исследования. Фиксация результатов проводилась с использованием видеотрекинга и компьютерной программы Noldus. Результаты экспериментов обработаны с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Отравление токсико-летальными характеризовалось угнетением животных с развитием каталепсии, птоза, гипотермии. Угнетение и каталепсия развивались и при введении меньших доз препаратов К-1 и К-4. Показатели $ДЛ_{50}$ соединений находились в пределах 1000 – 2000 мг/кг.

Все соединения в большей дозе уменьшали горизонтальную двигательную активность и ориентировочно-исследовательскую реакцию животных в открытом поле. Наибольшей активностью обладало соединение К-4, при введении которого горизонтальная двигательная активность уменьшалась в 1,8 раза по сравнению с контролем ($p < 0{,}05$), а ориентировочно-исследовательская реакция, оцениваемая по показателю заглядывания в отверстия, — в 2 раза ($p < 0{,}05$). В меньшей дозе уменьшения этих показателей вызывали соединения К-4 и К-7.

Соединения К-4, К-7 и К-9 проявили анксиолитическую активность в базисном тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Анксиолитический эффект выражался в увеличении времени нахождения животных в открытых рукавах в 1,7 – 2,2 раза по сравнению с контролем ($p < 0{,}05$), а у соединения К-7 также в увеличении в 2,4 раза ($p < 0{,}05$) количества выходов на центр площадки.

В тесте «поведенческое отчаяние» ни одно из соединений в исследованных дозах не уменьшало времени иммобилизации и не увеличивало время активного плавания, то есть не проявило антидепрессивной активности.

Выводы. 1. 3,3-диметил-1-(метоксикарбонил)этилдиазиридин, 3-изопропил-1-(этоксикарбонил)метилдиазиридин, 3-изобутил-1-(этоксикарбонил)метил-диазиридин, 3-изопропил-1-(этоксикарбонил)этилдиазиридин являются малотоксичными соединениями.

2. Все соединения угнетают двигательную и исследовательскую активность.

3. 3-изопропил-1-(этоксикарбонил)метилдиазиридин, 3-изобутил-1-(этоксикарбонил)метилдиазиридин и 3-изопропил-1-(этоксикарбонил)этил-диазиридин обладают анксиолитической активностью, оказывая влияние на поведенческие показатели тревожного поведения.

4. Соединения не проявили антидепрессивной активности в тесте «поведенческое отчаяние».

Мефаргин — новый представитель эндотелиопротекторов

Бакулин Д. А., Волотова Е. В., Куркин Д. В.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, ev.volotova@gmail.com

Актуальность. В настоящее время установлено, что в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний значительную роль играет нарушение NO-синтазной активности эндотелия и как следствие развитие его дисфункции (ЭД). В результате происходит нарушение баланса между вазоконстрикторными и вазодилататорными, про- и противовоспалительными, что в совокупности способствует прогрессированию основного заболевания и развитию его осложнений. Эндотелий сосудов в последние годы рассматривается как самостоятельная мишень терапевтического воздействия для профилактики и лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, несмотря на широкий спектр лекарственных средств плейотропного действия, эффективность их как эндотелиопротекторов остается низкой.

Цель исследования — изучить эндотелиопротекторные свойства мефаргина.

Материалы и методы. Для изучения эндотелиопротекторного действия мефаргина (10 мг/кг) использовали модель ЭД, вызванной экспериментальным сахарным диабетом (ЭСД) и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), вызванного одномоментной билатеральной окклюзией общих сонных артерий. В модели ЭД, вызванной ЭСД, в качестве препарата сравнения использован метформин (400 мг/кг), широко применяющийся для лечения сахарного диабета 2 типа и обладающий эндотелиопротекторными свойствами. В модели ЭД, вызванной ОНМК в качестве препаратов сравнения использовали препарат с ноотропной активностью — фенибут (25 мг/кг). Эндотелиопротекторное действие мефаргина оценивали по состоянию вазодилатирующей функции эндотелия в ответ на введение модификаторов синтеза оксида азота (ацетилхолина, нитро-L- аргинина), а также по величине индекса эндотелиальной дисфункции (ИЭД) — соотношение между эндотелий-зависимой (ЭЗВД) и эндотелий-независимой (ЭНЗВД) вазодилатацией и содержанию десквамированных эндотелиоцитов в плазме.

Результаты и их обсуждение. При исследовании вазодилатирующей функции эндотелия при модификации синтеза эндогенного оксида азота было установлено, что у животных с ЭСД и ОНМК отмечается достоверно менее выраженная реакция на введение ацетилхолина и нитро-L-аргинина, чем у интактных или ложнооперированных животных. Такие данные позволяют говорить о наличии ЭД, вызванной ЭСД и церебральной ишемией, что согласуется с литературными данными. У животных, получавших мефаргин, отмечалась достоверно более выраженная сосудистая реакция, в ответ на введение ацетилхолина и нитро-L-аргинина и наименьшие показатели ИЭД и количества десквамированных эддотелиоцитов, чем у животных с соответствующей патологией, не получавших лечения. При этом эндотелиопротекторное действие мефаргина при ЭСД было сопоставимо с метформином и превосходило таковое у фенибута при ОНМК.

Выводы. ЭСД и ОНМК приводят к развитию дисфункции эндотелия, проявляющейся в снижение эндотелийзависимой вазодилатации церебральных сосудов экспериментальных животных, повышению у них общего количества десквамированных эндотелиоцитов. Мефаргин в условиях ЭД, вызванной ЭСД и ОНМК, оказывает выраженное эндотелиопротекторное действие, увеличивая у крыс эндотелийзависимую вазодилатацию, снижая выраженность ИЭД, уменьшая содержание десквамированных эндотелиоцитов.

Общая характеристика некоторых свойств фармакологически активной композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля

Бакуринских А. А., Ларионов Л. П.

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Bakurinskikh-anna@rambler.ru

Актуальность. В практической деятельности врачи-стоматологи-ортопеды часто сталкиваются с жалобами пациентов о дискомфорте в процессе использования съемных зубных протезов. Наиболее распространенными причинами являются: травматизация слизистой оболочки тканей протезного ложа, не удовлетворительная фиксация съемных зубных протезов в полости рта, не достаточно эффективное действие адгезивных средств для фиксации съемных зубных протезов. Поэтому поиск и создание средств, удовлетворяющих требованию пациентов (надежная фиксация и ранозаживляющее действие одновременно) является актуальной.

Цель. Разработать и создать новую фармакологически активную композицию, оказывающую положительное влияние на процессы регенерации слизистой оболочки полости рта и обеспечивающую надежную фиксацию съемных зубных протезов.

Материалы и методы. Исследования проведены на кафедре фармакологии и клинической фармакологии УГМУ, совместно с институтом Иммунологии и физиологии (морфо-гистологическое исследование) и институтом органического синтеза (исследование адгезионной способности). Изучение регенеративной способности слизистой рта проводили на белых крысах популяции линии Wistar обоего пола с массой 170 – 210 г, согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (М.2005, М.2013). Сформировано две группы особей по десять в каждой. Первая группа (опытная) — крысы с ожогом слизистой оболочки нижней губы, которая получала лечение фармакологически активной кремнийсодержащей композицией. Вторая контрольная — с ожогом слизистой оболочки нижней губы, но без лечения. Курс 14 дней. Изучение адгезионной способности средств определяли по методике, изложенной в патенте RU 2287323. Исследовали: состав № 1-бифидумбактерин–0,7 масс. %; гидроксиапатит — 1,0 масс. %; кремнийтитанорганический глицерогидрогель $2Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot Ti(C_3H_7O_3)_4 \cdot 22C_3H_8O_3 \cdot 88H_2O$ — 98,3 масс. % (патент RU 2558934); состав № 2-прополис–10 масс. %; хитозан–1,0 масс. %; кремнийтитан-органический глицерогидрогель $2Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot Ti(C_3H_7O_3)_4 \cdot 22C_3H_8O_3 \cdot 88H_2O$ (патент RU 2338513).

Результаты и их обсуждение. В опытной группе на 14 сутки эксперимента зарегистрирована полная эпителизация поврежденной слизистой оболочки. В дерме отмечен формирующийся волокнистый рубец, представленный коллагеновыми волокнами и фиброцитами. В контрольной группе развивался очаговый папилломатоз с признаками гиперкератоза и акантоза с умеренным интерстициальным отеком, инфильтрацией лимфоидных элементов полнокровия сосудов микроциркуляторного русла. Наиболее высокую адгезионную способность показал состав № 1 (5160 ± 919,0 Н/м^2), чем состав № 2 (4033 ± 2178 Н/м^2).

Выводы. На основании выше изложенного можно сделать следующие выводы: новая фармакологически активная композиция проявляет высокую адгезионную способность и обладает регенерирующей активностью.

Изучение механизма противоопухолевого иммунитета, индуцируемого анти-CTLA-4 терапией, на модели меланомы B16 у FoxP3^{EGFP} трансгенных мышей

[1]Барбашова Л. Н., [1]Южакова Д. В., [1]Клементьева Н. В., [2]Жигалова Е. А., [1,2]Шаронов Г. В., [1]Загайнова Е. В., [1,2]Чудаков Д. М.

[1] *Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород,*
[2] *Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва*

Актуальность. Иммунотерапия антителами против ингибиторов контрольных точек активации лимфоцитов является эффективным и перспективным подходом терапии рака. Несмотря на стремительное распространение в клинической практике многие детали индуцируемого противоопухолевого иммунитета остаются неизвестными. Понимание этих деталей позволит повысить эффективность терапии и понять критерии выбора мишени для терапии. Поскольку изучение фундаментальных механизмов на пациентах затруднительно, для этого часто используют мышиные модели. Но и для них пока нет понимания факторов, обуславливающих эффективность терапии.

Цель. Целью данной работы является изучение механизма иммунного ответа, индуцированного иммунотерапией антителами против CTLA-4 у мышей.

Материалы и методы. В работе использованы трансгенные мыши с химерным фактором FoxP3-EGFP, экспрессированном в регуляторных Т-клетках. Мышам подкожно инокулировали 1 млн клеток линии B16F0 и на 9 – 10 день после инокуляции начинали иммунотерапию. Терапевтические антитела против мышиного CTLA-4 вводили внутрибрюшинно. Анализировали скорость роста опухоли, содержание основных субпопуляций лимфоцитов (хелперные CD4+, цитотоксические CD8+ и регуляторные CD4+EGFP+ Т-клетки, CD19+ В-клетки) и секрецию гамма интерферона Т-лимфоцитами.

Результаты и их обсуждение. В результате оптимизации нами была подобрана схема терапии, которая обеспечивает значимый терапевтический эффект: на 32 день после инокуляции выживаемость мышей составила 45 % против 0 % в контрольной группе. У мышей после иммунотерапии наблюдалось замедление скорости роста опухоли. Анализ субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов выявил увеличение соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов среди опухоль-инфильтрирующих лейкоцитов в результате терапии. Мы также обнаружили прямую корреляцию между размером опухоли и относительным содержанием в ней В-клеток: чем больше опухоль, тем больше в ней процент В-клеток. После иммунотерапии отношение процента В-клеток к размеру опухоли было выше, чем в контроле.

Выводы. Полученные данные указывают на сложный характер иммунного ответа при иммунотерапии меланомы B16, и на важную роль в нем CD4+ и В-клеток. Более детально изучить данный ответ мы планируем путем геномного анализа субпопуляций лимфоцитов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Правительства Российской Федерации №14.W03.31.0005.

Изучение противоишемической активности представителя ряда α,ω-диарилметильных производных бис-(ω-аминоалкил)аминов — соединения АЛМ-802 на модели острой эндокардиальной ишемии миокарда у крыс с эндотелиальной дисфункцией

Барчуков В. В., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Шигабудинова Л. К., Крыжановский С. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, barchukov.pharm@yandex.ru

Актуальность. При изучении спектра кардиопротективной активности вновь синтезированных соединений, как правило, используют здоровых животных, на которых моделируют различные патологические состояния, например инфаркт миокарда или реперфузионные аритмии. Вместе с тем, в клинической практике лекарственные средства в большинстве случаев назначают пациентам, у которых заболевание, например, ишемическая болезнь сердца или артериальная гипертензия, протекает на фоне сопутствующей патологии сосудистого русла, в частности эндотелиальной дисфункции. Ранее при проведении скрининговых исследований в ряду α,ω-диарилметильных производных бис-(ω-аминоалкил)аминов, потенциально обладающих свойствами блокаторов 3-кетоацил коэнзим А-тиолазы (p-FOX ингибиторов) и сочетающих в себе антиаритмические и антиишемические свойства, было выявлено соединение-лидер АЛМ-802, которое по своей кардиопротективной активности, как минимум, не уступает эталонному препарату триметазидин.

Целью настоящего исследования явилось изучение антиишемической активности соединения АЛМ-802 на модели острой эндокардиальной ишемии миокарда у крыс с эндотелиальной дисфункцией.

Острую эндокардиальную ишемию миокарда у крыс воспроизводили по методу, описанному S. Yamamoto с соавторами [Yamamoto S. et al., 2002]. Для этой цели животным с помощью иньектора «Линеомат» (Россия) внутривенно со скоростью 20 мкг/кг/мин вводили неселективный агонист β-адренорецепторов изопротеренол. Об интенсивности ишемического повреждения судили по величине депрессии сегмента ST на ЭКГ (II стандартное отведение) через 5 минут от момента начала инфузии изопротеренола. Эндотелиальную дисфункцию вызывали метионином (3 г/кг, ежедневно, в течение 7 дней, через зонд в желудок) [Емельянов С. Г. с соавт., Патент RU 2414755, 2011].

Показано, что у животных с эндотелиальной дисфункцией величина депрессии сегмента ST на ЭКГ практически в два раза больше, чем у крыс с интактным сосудистым руслом — соответственно –0,28 ± 0,03 и –0,15 ± 0,02 мВ (p = 0,0026). У животных с интактным сосудистым руслом как соединение АЛМ-802 (2 мг/кг, в/в), так и эталонный препарат триметазидин (30 мг/кг, в/в) проявляют выраженную антиишемическую активность: депрессия сегмента ST на ЭКГ у контрольных животных составляет –0,15 ± 0,02 мВ, на фоне соединения АЛМ-802 –0,00 ± 0,01 мВ (p = 0,0016), а на фоне триметазидина –0,07 ± 0,02 мВ (p = 0,0377). У животных с эндотелиальной дисфункцией эталонный препарат триметазидин не проявляет антиишемической активности: депрессия сегмента ST на ЭКГ у контрольных животных составляет –0,28 ± 0,03 мВ, а на фоне триметазидина –0,24 ± 0,04 мВ, различие статистически не значимо (p = 0,33). В отличие от триметазидина, соединение АЛМ-802 в условиях эндотелиальной дисфункции оказывает выраженное антиишемическое действие: депрессия сегмента ST на ЭКГ у контрольных животных составляет –0,28 ± 0,03 мВ, а на фоне изучаемого соединения –0,06 ± 0,03 мВ (p = 0,0001).

Таким образом, в модельных экспериментах, воспроизводящих эндотелиальную дисфункцию, представитель ряда α,ω-диарилметильных производных бис-(ω-аминоалкил)аминов — соединение АЛМ-802 проявляет выраженную противоишемическую активность.

Фармакологическая регуляция физиологических реакций организма на воздействие высокой температуры и влажности окружающей среды

Барчуков В. Г.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, barchukov@academpharm.ru

Актуальность. Пребывание человека в низких широтах, выполнение профессиональных обязанностей в условиях воздействия высокой температуры окружающей среды, осложненной высокой влажностью определяет необходимость обеспечить комфортные температурные условия. Однако нередко возникают ситуации, когда техническими средствами не удается обеспечить такие условия, тогда встает необходимость помочь организму приспособиться к этим условиям. При этом фармакологическая регуляция узловых звеньев адаптации к воздействию высокой температуры и влажности существенно повышает эффективность этого процесса, что является одной из актуальных задач фармакологии экстремальных ситуаций.

Цель исследования — выявить возможные пути фармакологической регуляции физиологических реакций организма на воздействие высокой температуры и влажности окружающей среды.

Материалы и методы. Исследования проведены на белых беспородных мышах-самцах весом 18 – 20 г. Условия высокой температуры и влажности моделировали в термостате, имеющем прозрачную дверь. При этом температура среды была 41 °С и влажность 80 — 85 %. Животных за час до посадки в термостат взвешивали и внутрибрюшинно вводили исследуемый препарат. Для исследования были взяты препараты, являющиеся типичными представителями основных классов лекарственных средств, чтобы оценить вклад этих систем на процессы адаптации к моделируемым тепловым воздействиям. Всего было исследовано 55 препаратов. Для оценки эффективности измеряли время жизни животных в моделируемых условиях, потерю веса и двигательную активность. В экспериментальную группу брали минимум 10 животных. Параллельно ставили контроль.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что наиболее эффективными (P < 0,05) по показателю выживаемости оказались препараты из группы психоэнергизаторов (мефексамид (128 %) (отмечено здесь и далее по сравнению с соответствующим контролем), деанол (117 %), эуклидан (119 %)), бензодиазепиновых транквилизаторов (феназепам (146 %), гидазепам (126 %)), производное γ-аминомасляной кислоты — фенибут (132 %), нейролептик — галоперидол (160 %), адреноблокаторы (пропранолол (119 %), дигидроэрготоксин (122 %)), холиномиметик — прозерин (121 %), ингибитор фосфодиэстеразы — теобромин (125 %), а также восполнение водно-электролитного баланса раствором Рингера (137 %).

Выраженное снижение времени жизни (P < 0,05) было установлено при введении психомиметиков (фенамин (31 %) (отмечено здесь и далее по сравнению с соответствующей группой контроля) и мезокарб (73 %)), антиоксиданта — оксипина (78 %), ненаркотического анальгетика — ацетилсалициловой кислоты (82 %), а также блокатора H^1 гистаминовых рецепторов — клемастина гидрофумарата (76 %).

Выводы. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что положительный термопротекторный эффект связан с активацией систем испарительной теплоотдачи, который обеспечивают препараты, имеющие в спектре активности холинопозитивный эффект, в частности, группа психоэнергизаторов и холиномиметиков. Второе направление — это блокада систем, участвующих в формировании стресс-реакций, в частности, бензодиазепиновые транквилизаторы и производные γ-аминомасляной кислоты, а также адреноблокаторы (пропранолол, дигидроэрготоксин, галоперидол). Третье направление — это усиление насосной функции сердечной мышцы и четвертое — восполнение водно-электролитного баланса.

Оценка знаний практических врачей в области фармакогенетики

Барышева В. О., Кетова Г. Г.

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, valeriya.bar@mail.ru

Актуальность. Терапия на основе фармакогенетического подхода имеет потенциал для оптимизации комплексного продолжительного лечения пациентов. Использование результатов фармакогенетического тестирования при назначении терапии может иметь решающее значение для повышения эффективности лечения.

Цель: определения уровня осведомленности врачей в области фармакогенетики и фармакогенетического тестирования.

Материалы и методы: была разработана анкета для проведения оценки знаний врачей по фармакогенетике из 16 вопросов, включавшая в себя как личные характеристики респондентов, так и вопросы из области фармакогенетики. Данные были обработаны статистическими методами (непараметрические — критерий соответствия хи-квадрат, p-значение меньше 0,05 считалось статистически значимым).

Результаты и их обсуждение. Все 1058 респондентов были распределены на 2 подгруппы в зависимости от срока, прошедшего с момента окончания медицинского ВУЗа. В подгруппу А вошли врачи, закончившие ВУЗ до 10 лет (55,1 %), в подгруппу В — врачи окончившие ВУЗ более 10 лет назад (44,9 %).

Правильное определение фармакогенетики из нескольких вариантов ответов в подгруппе А дали 71,3 %, а в подгруппе В — 69,9 %. Достоверной связи выявлено не было (χ^2 = 0,27, d.f. = 1, p = 0,635).

О понятии «фармакогенетические тесты» в подгруппе А правильный ответ дали 25,5 %, в подгруппе В –26,3 %. Связь статистически не значима. (χ^2 = 0,08, d.f. = 1, p = 0,832).

О том, что фармакогенетическое тестирование проводится в Челябинске в подгруппе А знают 16,1 %, в подгруппе В — 17,7 % (χ^2 = 1,23, d.f. = 2, p = 0,54). При этом о фармакогенетических тестах, проводимых в России, знают 25,9 % опрошенных, что указывает на низкую осведомленность врачей о возможностях медицинской помощи в собственном регионе.

В подгруппе А осведомленных о том, что в инструкциях по медицинскому применению на некоторые лекарственные препараты внесена информация о необходимости проведения фармакогенетического исследования перед началом использования оказалось 42,2 %, в подгруппе В -48,2 %. Связь статистически не значима (χ^2 = 3,83, d.f. = 1, p = 0,054).

Опасными осложнения лекарственной терапии, связанные с генетическими особенностями, посчитали среди врачей подгруппы А — 82,5 %и подгруппы В — 77,9 %. Связь статистически значима.(χ^2 = 6,83, d.f. = 2, p = 0,033).

Анкетируемым было предложено выбрать нежелательные побочные реакции (НПР), которые, по их мнению, связаны с генетическими особенностями. В подгруппе А верно ответили 68,1 %, в подгруппе В — 57,9 %. Связь статистически значима (χ^2 = 27,1, d.f. = 2, p < 0,001). От 31,9 % до 42,1 % врачей недооценивают возможность появления НПР, связанных с генетическими особенностями, что может привести к увеличению частоты развития НПР, которые в данном случае возможно предотвратить.

Почти половина врачей в каждой подгруппе хотели бы использовать ФГТ в своей практике, 20,8 – 22,3 % — не готовы, остальные затруднились ответить. Не было выявлено взаимосвязи изучаемых признаков (χ^2 = 1,08, d.f. = 2, p = 0,58).

Достаточно большой процент респондентов не смогли определиться с ответом, что свидетельствует о низкой осведомленности врачей в данной области и невозможности определить необходимость для себя и своей профессии в использовании фармакогенетического тестирования.

Выводы: Выявлена низкая осведомленность врачей различных специальностей в вопросах фармакогенетики. Средний процент правильных ответов на вопросы теоретической части среди всех респондентов составил 48,8 ± 24,47 %. Выявленная низкая осведомленность среди врачей в области фармакогенетики подчеркивает необходимость расширения информирования о данном методе.

Фармакоэкономическое обоснование стартовой эмпирической антибактериальной терапии в урологии

Батищева Г. А., Габбасова Н. В., Гончарова Н. Ю., Хаперсков А. В., Батищев С. А.

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, bat13@mail.ru

Проблема рационального подхода к лечению инфекций мочевыводящих путей (ИМП) актуальна во всем мире, так как нерациональное применение антибиотиков, не только имеет экономическую нецелесообразность, но и приводит к формированию госпитальных штаммов возбудителей. Прогноз и течение заболевания во многом зависит от своевременно начатой антибактериальной терапии, которая необходима для профилактики осложнений ИМП.

Цель исследования — анализ назначения антибактериальных препаратовв урологическом отделении многопрофильного стационара

Материалы и методы. Исследование выполнено на основании ретроспективного анализа анамнестических данных, результатов клинико-лабораторных показателей, микробиологических исследований мочи с определением антибиотикочувствительности и контролем адекватности антибиотикотерапии на основании листов назначений у 146 стационарных пациентов урологического отделения, находящихся на госпитализации за период декабрь 2016 – ноябрь 2017 года. Статистический анализ данных проводился при помощи программы Microsoft Excel 2016.

Результаты и их обсуждение. В бактериологической лаборатории проведен анализ 131 пробы мочи от 91 пациента с воспалительными заболеваниями мочевых путей. По результатамисследования преобладала Гр– флора — 55 %, Гр+ флора определялась в 23,7 % случаев, в 14,5 % бактериурия отсутствовала, рост сапрофитной флоры наблюдался в 3,8 %, контаминация исследуемого образца посторонней флорой — в 2,3 %, рост грибов — в 0,8 % случаев. Анализ этиологической структуры инфекций мочевыводящих путей в группе воспалительных заболеваний показал, что средивсех выделенных микроорганизмов лидирующее место по частоте встречаемости приходилось на *Escherichia coli*- 25,9 %. Второе место в структуре занимала *Klebsiella spp*., на долю которой приходилось 19,1 %. Третье место принадлежало грамположительным *Enterococcus faecalis*(10,7 %). В исследовании установлено, что для лечения пациентов с воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей чаще всего использовались группы препаратов: цефалоспорины III поколения (цефтриаксон), фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин) и аминогликозиды (амикацин). Анализ фармакотерапии показал, что среди пациентов урологического отделения с воспалительными заболеваниями мочевых путей в 31,9 % случаев отмеченонерациональное назначение антибактериальных препаратов. Свидетельством данного факта послужил критерий продолжения применения в качестве этиотропной терапии препарата, обладающего неэффективностью согласно результатам, полученной резистограммы выделенного возбудителя. Расчет стоимости избыточного приема антимикробных препаратов выявил дополнительные затраты на фармакотерапию на 10 – 15 %.

Выводы. Проведенное исследование подтвердило ведущую роль Грамм-флоры в качестве основных возбудителей инфекций мочевыводящих путей. У трети пациентов стартовая эмпирическая антибактериальная терапия являлась неэффективной, что приводило к экономическим потерям до 15 % стоимости курсового приема антимикробных препаратов при необходимости коррекции назначений.

Структура неблагоприятных побочных реакций при комплексной противотуберкулезной химиотерапии

Батищева Г. А., Чернов Ю. Н, Перова Н. Н., Сомова М. Н., Музалевская Е. Н., Плохотнюк Н. И.

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, bat13@mail.ru

В настоящее время численность больных туберкулезом в мире составляет около 60 миллионов человек. Противотуберку-

лезная терапия нередко сопровождается развитием побочных эффектов, формированием лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и резким снижением эффективности терапии. Рекомендуемые стандартные схемы комплексной химиотерапии отличаются не только эффективностью, но и высокой частотой неблагоприятных побочных реакций (НПР)

Цель исследования — выявление наиболее значимых маркеров своевременного выявления побочных эффектов противотуберкулезной терапии.

Материалы и методы — ретроспективный анализ извещений о побочных реакциях на противотуберкулезную терапию, зарегистрированных в Воронежской области за период сентябрь 2016 – январь 2018 гг.

Результаты и их обсуждение. За анализируемый период зарегистрирована 101 нежелательная побочная реакция (НПР), из которых 66 случаев составили серьезные НПР и 3 — непредвиденные реакции. Количество одновременно принимаемых препаратов варьировало от 5 до 12. Аллергические реакции зарегистрированы в 13 % случаев. В структуре НПР преобладали гепатотоксические реакции — 44 %. Последние чаще всего регистрировались при режиме химиотерапии I, интенсивная фаза (препараты изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол). У больных имелось повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия. В 14 % случаях зарегистрирован ототоксический эффект (нейросенсорная тугоухость) на препараты группы аминогликозидов (канамицин в 8, амикацин в 2 случаях) и гликопептидов (капреомицин в 4 случаях). Одновременно с перечисленными препаратами всегда применялись препараты группы фторхинолонов (левофлоксацин или моксифлоксацин), также способные проявлять ототоксичность.

Кардиотоксическое действие в виде удлинения интервала QT зарегистрировано у 10 % пациентов при использовании препарата бедаквилин. Во всех случаях в комбинации с препаратом использовались фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин или спарфлоксацин). В 7 случаях отмечено повышение в крови мочевой кислоты, боли в суставах, вызванные препаратом пиразинамид, в 1 случае подагрический артрит сопровождался поражением почек (гематурия). Нефротоксический эффект в виде повышения уровня креатинина крови наблюдался у 4 % выявленных НПР на препараты группы аминогликозидов (канамицин 2 реакции и амикацин 1 реакция) и гликопептидов (капреомицин — 1 реакция). Параллельно во всех случаях в комплексной терапии использовались и другие препараты, обладающие потенциальной нефротоксичностью — фторхинолоны (левофлоксацин), пиразинамид, цефотаксим.

Выводы. Необходимость комплексного применения рекомендуемых режимов противотуберкулезной химиотерапии увеличивает риск возникновения побочных эффектов. Одним из наиболее значимых факторов риска развития кардио-, ото- и нефротоксичности является включение в схемы лечения препаратов группы фторхинолонов, которые пациенты получали во всех случаях возникновения неблагоприятных побочных реакций.

Фармакотерапия нарушений энергетического обмена и антиоксидантной системы при десинхронозе

Батоцыренова Е. Г., Краснов К. А., Кострова Т. А., Жиляева Е. Х., Кашуро В. А., Степанов С. В.

Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург, bkaterina2009@yandex.ru

За прошедшие несколько лет появились новые доказательства прямого участия светового десинхроноза в развитии онкологических заболеваний, психических нарушений и другой патологии, снижающей как качество жизни человека, так и его работоспособность. Выявлена тесная связь десинхроноза с проблемой ускоренного старения и биологического возраста. Десинхроноз возникает при нахождении в условиях арктического дня или ночи, быстром перемещении в широтном направлении, воздействии различных стрессоров, как химических, так и физических, сменной работе. В связи с этим в последнее десятилетие активно прорабатываются возможности коррекции десинхроноза, в том числе фармакологической. Анализ источников литературы показал, что основными направлениями фармакологической коррекции циркадианных ритмов являются нейропептиды, воздействующие на эндогенные ритмоводители (ДСИП — дельта-сон индуцирующий пептид), мелатонин и его аналоги и регуляторы ферментов синтеза мелатонина.

Целью исследования явилось изучение показателей энергетического обмена и антиоксидантной системы в условиях десинхроноза при фармакологической коррекции сукциноильным аналогом мелатонина (АМ), синтезированным сотрудниками института, и ДСИП.

Эксперимент был проведен на беспородных белых крысах-самцах, весом 200 – 220 г. Животные были разделены на 3 группы: контрольная (n = 10) и две опытных (n = 20). Животные контрольной группы находились в условиях смены дня и ночи (12/12), вторая опытная группа — в условиях постоянного освещения, третья опытная группа — в условиях постоянной темноты. Животным с измененным световым режимом в течение 10 дней вводили аналог мелатонина (10 мг/кг, подкожно, в холку) и ДСИП (150 мг/кг, интраназально). Через 10 дней были определены показатели энергетического обмена в сыворотке крови — активность фосфоенолпируваткарбоксикиназы (ФЕПКК), Na^{+}, K^{+}–АТФазы, креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрация γ рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPARγ) и фактора, индуцируемого гипоксией (HIF1α), триацилглицеридов (ТГ). В гемолизате эритроцитов определялись следующие показатели системы антиоксидантной системы (АОС): восстановленный глутатион (ВГ), малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты, активность супероксиддисмутазы (СОД), глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глутатионпероксидазы (ГП). В результате проведенного исследования были установлено, что у животных, находившихся в условиях десинхроноза, происходит нарушение энергетического обмена, о чем свидетельствует достоверное изменение активности ФЕПКК, ЛДГ и Na+, K+–АТФазы, концентрации PPARγ, HIF1α, ТГ и дисбаланс показателей АОС. Наиболее значимые результаты фармакологической коррекции данных нарушений у крыс, находившихся в условиях постоянной темноты, проявил ДСИП. Стабилизировались процессы глюконеогенеза, аэробного окисления углеводов и липидов. Выраженное антиоксидантное действие проявилось в существенном снижении концентрации вторичного продукта перекисного окисления липидов МДА. Аналог мелатонина показал выраженное действие в условиях постоянного дня, нормализуя активность ГП, СОД и концентрацию ВГ.

Таким образом, нарушения энергетического обмена и антиоксидантной системы при десинхронозе в разных условиях светового режима, требуют разных подходов к фармакологической коррекции, эффективность которой может быть достигнута при использовании препаратов с различным механизмом действия.

Сравнительная оценка влияния цефотаксима и α-дефензина-1 (HNP-1) на морфологические характеристики *Staphylococcus aureus* при атомно-силовой микроскопии

[1]Батурин В. А., [2]Селимов М. А., [1]Болатчиев А. Д., [2]Садовой В. В.

[1] *Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь;*

[2] *Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, bolatalbert@gmail.com*

Актуальность. Неуклонный рост антибиотикорезистентности является глобальной проблемой, что требует разработки и изучения новых противомикробных средств. С этой точки зрения наибольший интерес представляют антимикробные пептиды (АМП), обладающие выраженной противомикробной активностью. Кроме того, представляется интересным изучить различия в механизме бактерицидного действия β-лактамных антибиотиков и АМП.

Цель исследования — изучить влияние цефотаксима и антимикробного пептида α-дефензина-1 (HNP-1) на морфологические изменения микробных клеток *S. aureus* по данным атомно-силовой микроскопии (АСМ).

Материалы и методы. Клинические штаммы *S. aureus*, чувствительные к β-лактамным антибиотикам, выращивали на маннитол-солевом агаре Becton Dickinson (18 – 24 ч, 37 °C). Противомикробные средства: HNP-1 (2,5 и 5 мкг/мл; Cloud-Clone Corp., США) и цефотаксим (32 мкг/мл) инкубировали с бактериальной суспензией при 37 °C в течение 20 мин.

АСМ (контрольных образцов и образцов, подвергнутых влиянию цефотаксима и HNP-1) проводили с помощью атомно-силового микроскопа NTegra Life (NT-MDT, г. Москва) в полуконтактном режиме.

Результаты и их обсуждение. *S. aureus*, не подвергнутые действию цефотаксима или HNP-1, по данным АСМ определялись как кокковидные объекты сферической формы, адсорбирующиеся преимущественно в виде групп клеток, иногда в виде небольших агрегатов, либо формирующие классические «гроздевидные» агрегаты на поверхности подложки. При АСМ опытных образцов (цефотаксим 32 мкг/мл, 20 мин. при 37 °С) в поле сканирования количество бактериальных клеток значительно уменьшилось; бактерии имели сферическую форму, с наличием морфологически аномальных изменений: определялись выраженная неровность поверхности (высокий уровень шероховатости) и множественные выпячивания поверхности клеток. АСМ опытных образцов (HNP-1, 2,5 мкг/мл, 20 мин. при 37 °С) показала, что бактериальные клетки определялись как объекты сферической формы, с наличием морфологически выраженных повреждений (имеющих вид разрубленных или рассеченных гроздьев винограда), видимых по всей протяженности *S. aureus* — HNP-1 приводит к массивному повреждению клеточной стенки за счет встраивания молекул α-дефензина-1 во внешнюю поверхность липидного бислоя. При повышении концентрации HNP-1 до 5 мкг/мл в поле сканирования определялось меньшее количество целых клеток, а повреждения носили еще более выраженный характер.

Выводы. По данным АСМ, цефотаксим и HNP-1 имеют разный механизм бактерицидного действия на *S. aureus*. β-лактамный антибиотик вызывает образование неровностей на поверхности в виде выпячиваний и изменений шероховатости клеточной оболочки, что, вероятно, связано с ингибированием синтеза пептидогликана. HNP-1 вызывает массивное разрушение клеточной стенки — это реализуется за счет создания трещин в липидной мембране, что связано с электростатическим взаимодействием положительно заряженного антимикробного пептида и отрицательно заряженного билипидного слоя. Полученные данные могут быть использованы в разработке новых противомикробных препаратов, а также в исследовании механизма их действия.

Полифармакофорные препараты для лечения нейродегенеративных заболеваний (деменции и бокового амиотрофического склероза)

Бачурин С. О., Шевцова Е. Ф., Махаева Г. Ф., Соколов В. Б.

Институт физиологически активных веществ РАН, Московская обл., Черноголовка, bachurin@ipac.ac.ru

Поиск и создание лекарственных препаратов для лечения возраст-зависимых нейродегенеративных патологий является в настоящее время одним из наиболее востребованных направлений современной медицинской химии. Нейродегенеративные заболевания (НЗ), в частности, болезнь Альцгеймера (БА) имеют многофакторную природу и их терапия не может ограничиваться воздействием только на одну молекулярную мишень. Небольшое число имеющихся в настоящее время лекарств для лечения БА оказывает влияние на смягчение последствий дегенеративных изменений в мозге, а именно, снижение памяти и угасание когнитивных (познавательных) функций, но не на сам процесс нейродегенерации. Однако кроме задачи компенсации снижения памяти и когнитивных функций необходимо решить и задачу прерывания или хотя бы замедления процессов нейродегенерации — нарастающей гибели нейронов и утраты ими функциональной активности. Одним из наиболее перспективных путей решения этой проблемы является создание новых лекарственных препаратов, сочетающих в своей структуре различные фармакофоры и способных оказывать комплексное воздействие на несколько биомишеней, участвующих в патогенезе заболевания — так называемых мультитаргетных препаратов.

В ИФАВ РАН был разработан синтетический алгоритм конъюгирования нескольких фармакофорных лигандов, действующих на ключевые стадии патогенеза, синтезированы гибридные структуры — конъюгаты замещенных индолов и фенотиазинов, конъюгаты замещенных индолов, конъюгаты замещенных индолов и аминоадамантанов и проведен масштабный скрининг этих соединений на предложенной актуальной для лечения НЗ системе скрининга, включающей связанные с компенсацией когнитивных функций нейротрансмиттерные мишени, митохондрии, влияние на которые может обеспечить нейропротекторный эффект, микротрубочки и связанные с ними белки, дестабилизация и нарушение структуры которых является специфической характеристикой ряда нейродегенеративных заболеваний и ряд других активностей.

Работа увенчалась успехом — были выделены несколько рядов гибридных соединений, представители которых обладали различным набором положительных для потенциальных лекарственных препаратов активностей. Так, в ряду конъюгатов, объединяющих в одной молекуле гамма-карболиновый фрагмент молекулы димебона и фенотиазиновое ядро метиленового синего, найдены перспективные для дальнейшей разработки потенциальные стимуляторы когнитивных функций, эффективно и селективно ингибирующие бутирилхолинэстеразу, демонстрирующие высокую эффективность в отношении обоих сайтов связывания NMDA рецепторов, проявляющие значительную антиоксидантную активность и стабилизирующие процесс образования микротубулярных структур.

Для ряда адамантансодержащих индолов, кроме ожидаемого влияния на глутаматные рецепторы, показана способность ингибировать бутирилхолинэстеразу и стабилизировать микротрубочки. Кроме того, эти соединения обладают способностью преодолевать нейротоксичные эффекты, связанные с иксайтотоксичностью и с ионофор-индуцированным повышением внутриклеточной концентрации кальция. в частности, благодаря уникальному механизму предотвращения деполяризации митохондрий.

Для соединений-лидеров их эффективность как нейропротекторов подтверждена испытаниями *in vivo* на моделях нейроденегерации и в настоящее время проводятся их доклинические испытания.

Эффективность комбинации моликсана с пиридоксина гидрохлоридом при остром отравлении 1,1-диметилгидразином

Башарин В. А., Антушевич А. Е., Рейнюк В. Л., Бугаев П. А.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, petr-bugaev@mail.ru

1,1-Диметилгидразин (несимметричный диметилгидразин, НДМГ, гептил) в настоящее время широко используется в качестве ракетного топлива. Он относится к 1-му классу опасности, является нейро- и гепатотоксичным соединением.

Цель исследования — сравнительная оценка гепатозащитного эффекта пиридоксина гидрохлорида и его комбинации с моликсаном при остром отравлении НДМГ.

Материалы и методы: исследование выполнили на 72 белых беспородных крысах-самцах из питомника РАМН «Рапполово». Несимметричный диметилгидразин, разведённый 0,9 % раствором NaCl в соотношении 1:19, вводили животным внутрибрюшинно однократно в дозе 115 мг/кг ($ЛД_{50}$). Исследуемые лекарственные препараты вводили по следующим схемам: пиридоксина гидрохлорид — внутрибрюшинно однократно в дозе 50 мг/кг через 30 минут после введения НДМГ, а моликсан — внутрибрюшинно в дозе 60 мг/кг через 30 минут после введения НДМГ, затем на 2-е, 4-е и 6-е сутки после отравления. Животные были разделены на 4 групп по 18 особей в каждой: группа 1 — интактные; группа 2 — контрольная (НДМГ без фармакологической коррекции); группа 3 — НДМГ + пиридоксин; группа 4 — НДМГ + моликсан + пиридоксин. Эвтаназию животных проводили на 8-й день эксперимента. Оценивали биохимические показатели крови, проводили морфогистологическое исследование печёночной паренхимы.

Результаты и обсуждение. Установлено, что при введении НДМГ у 100 % крыс, не получавших лечебные препараты, егистрировались клонико-тонические судороги, 50 % из них погибли. Введение препаратов полностью купировало внешние проявления отравления и предотвращало гибель экспериментальных животных. В биохимическом анализе крови животных контрольной группы отмечалось достоверное повышение активности щелочной фосфатазы и концентрации общего билирубина по сравнению с показателями интактной группы, что может свидетельствовать о холестазе и нарушении связывания

билирубина глюкуронидом (в результате снижения количества гепатоцитов). Проявлением цитолитического синдрома в печени явилось и повышение активности АСТ в контрольной группе. У животных, получавших пиридоксин с моликсаном не отмечалось значимых изменений по вышеперечисленным показателям в сравнении с интактной группой, что косвенно свидетельствует о компенсации развившихся поражений печени. Полученные данные подтверждаются результатами морфогистологического исследования печени. Так, в контрольной группе отмечаются выраженные дегенеративные изменения гепатоцитов и нарушение балочного строения паренхимы. У крыс, получавших пиридоксин в монотерапии, также имели место дегенеративные изменения гепатоцитов, однако они были менее выражены, при этом балочное строение печёночной паренхимы было сохранно. Срезы печени животных, получавших пиридоксин с моликсаном, не отличались от таковых у интактной группы.

Выводы. Комбинация пиридоксина с моликсаном при интоксикациях, вызванных НДМГ в дозе $ЛД_{50}$, обладает выраженным гепатозащитным эффектом, что подтверждается данными оценки биохимических показателей крови и результатами морфогистологического исследования печени.

Молекулярный механизм взаимодействия антидепрессантов, антиконвульсантов и антипсихотиков с NMDA-рецептором как с мишенью их противоболевой эффективности

Белинская Д. А., Барыгин О. И., Шестакова Н. Н.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, d_belinskaya@mail.ru

Актуальность. Нейропатическая боль сопровождает многие патологические состояния. Боль вызывает у пациентов тревогу и депрессию, которые корректируются психотропными препаратами. Известно, что некоторые антидепрессанты, антиконвульсанты и антипсихотики эффективны для управления синдромами нейропатической боли (Yosipovitch and Bernhard, 2013, *New England Journal of Medicine*). Определив мишень и механизм их противоболевого действия, можно будет проводить отбор эффективных противоболевых препаратов среди тех, что уже клинически одобрены, и снизить количество прописываемых пациенту лекарств.

Цель. Ранее с методом теоретического конформационного анализа мы показали, что эффективные противоболевые соединения объединяет общий структурный критерий: V-образная группа, состоящая из двух ароматических колец, расположенных под углом 120 градусов (Shestakova and Vanchakova, 2006, *Doklady Biochemistry and Biophysics*). Экспериментальными электрофизиологическими методами мы определили, что антидепрессанты и антипсихотики, обладающие противоболевым действием, способны потенциал-зависимо блокировать NMDA-рецепторы (Barygin, et al., 2017, *Brain Research*). Цель данного исследования — методами *in silico* определить структурные характеристики молекул психотропных препаратов и сайта связывания NMDA-рецептора (NMDAR), обуславливающие механизм такого ингибирования.

Методы. 2000 молекулярных дескрипторов молекул 5 психотропных препаратов, обладающих V-образной структурой и противоболевым действием (атомоксетин, карбамазепин, хлорпромазин, дезипрамин, миансерин), были рассчитаны с помощью онлайн-сервиса ChemDes. Был проведен корреляционный анализ по поиску зависимости антиглуматергической активности препаратов от рассчитанных молекулярных дескрипторов. Для исследования особенностей сайта связывания NMDAR с помощью программного пакета Autodock4.2 был проведен молекулярный докинг молекул препаратов в канал рецептора.

Результаты и обсуждение. Анализ структурно-функциональных отношений показал, что антиглуматергическая активность препаратов зависит от длины ациклического фрагмента молекулы препарата (коэффициент корреляции равен 0.96) и заряда на атоме азота аминной группы (коэффициент корреляции равен 0.99). Молекулярный докинг показал, что V-образная группа всех соединений связывается в одном сайте рецептора, содержащем преимущественно алифатические аминокислоты. Аминная группа препаратов связывается в близости от аминокислотного остатка Asn608 NR2B-субъединицы NMDAR, образуя водородные связи с кислородом его бокового радикала. Результат согласуется с литературными данными о фармакофорной модели блокаторов NMDAR (Kroemer, et al., 1998, *Journal of Medicinal Chemistry*).

Выводы. Мы разработали 2 этапа для прескриннинга эффективных противоболевых соединений среди психотропных препаратов: наличие в их структуре определенных групп и геометрия их связывания внутри канала NMDAR. NMDAR участвует во многих патологических процессах, и полученные данные могут быть использованы в других областях медицины.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований №18-015-00023а.

Терапевтические возможности мелаксена с фитоэкстрактами при инсомнических расстройствах

Белозерцев Ю. А., Юнцев С. В., Белозерцев Ф. Ю., Сафронова Е. С.

Читинская государственная медицинская академия, Чита, beloz@mail.ru

Цель. В последние годы накапливаются данные об ограниченности терапевтического действия мелаксена при лечении инсомнии и тревожных инсомнических расстройств. Целью работы являлось сравнение эффективности мелаксена в комбинации с экстрактом хмеля обыкновенного или левзеи сафлоровидной в отношении нарушений сна и когнитивного постсомнического дефицита.

Методы. Проведено рандомизированное исследование мелаксена (3 мг) и его сочетания с экстрактом хмеля обыкновенного (30 мл/день) или левзеи сафлоровидной (3 мл/день) при 7-дневном курсе терапии 63 пациентов (средний возраст 20,2 ± 3.1) с психологической инсомнией. Дизайн исследования включал предварительный плацебо-период (7 дней), период активного лечения (7 дней) и после лечения (7 дней). Методы исследования включали шкалы Spilberger, Buysse, et al. и тестирования эффективности заучивания и вспоминания вербального материала в семантической и эпизодической памяти.

Результаты. При сравнительном исследовании установлены существенные различия терапевтического действия изученных комбинаций препаратов. В действии мелаксена в сочетании с экстрактом хмеля антиинсомнический эффект сочетается с умеренным седативным и выраженным ноотропным действием. Спектр действия мелаксена в комбинации с экстрактом левзеи характеризуется сочетанием антиинсомнического и ноостимулирующего компонента. Вне зависимости от принципиальных различий свойств комбинаций препаратов выявлена общая закономерность в виде более высокой эффективности препаратов при инсомнии с высокой ситуативной тревожностью пациентов. Установлены статистические различия в терапевтическом влиянии на проявления инсомнии в случае назначения мелаксена и комбинаций мелаксена с экстрактом левзеи и мелаксена с экстрактом хмеля. Почти полная нормализация показателей засыпания, продолжительности и качества сна достигнута после курса мелаксена у 31 % пациентов, комбинации мелаксена с экстрактом хмеля — у 71 % и с экстрактом левзеи — у 25 % ($p \leq 0{,}05$), а снижение высокой ситуативной тревожности до умеренной соответственно — у 33 %, 73 % и 57 % пациентов ($p \leq 0{,}05$). Выбрав в качестве определяющей функции научения и памяти способность одновременно хранить и обрабатывать вербальную информацию, в наших исследованиях определяли объем заученных слов-терминов или событийной информации, датированной по времени в 4-х сеансах 1-й сессии научения, а затем через 7 дней — 2-й сессии. Психологическая инсомния вызывает умеренный дневной когнитивный дефицит в форме замедления скорости научения и вспоминания семантической и эпизодической памяти в среднем на 11 – 15 % ($p \leq 0{,}05$). У пациентов в постсомнический период выявлено сходство влияния комбинаций препаратов на процессы заучивания и запоминания вербального материала в семантической памяти. По сравнению с эффектом мелаксена в период 1-й сессии объем заученной вербальной информации в семантической памяти увеличивается в среднем на 10 % ($p \leq 0{,}05$) после курса лечения мелаксена с фитоэкстирактами. Вместе с тем, преимуществом комбинации мелаксена с экстрактом хмеля является выраженное улучшение вспоминания информации семантического характера во 2-ю сессию (в среднем на 27 %, $p \leq 0{,}05$). а с экстрактом

левзеи — материала с участием эпизодической памяти (в среднем на 39 %, $p \leq 0{,}05$).

Выводы. Подтверждено представление об ограниченности терапевтических возможностей мелаксена при нарушениях сна и инсомнических расстройствах дневной когнитивной деятельности. Назначение комбинаций мелаксена с экстрактами хмеля обыкновенного может повышать выраженность седативно-снотворного и ноостимулирующего компонента их терапевтического действия, а экстрактом левзеи сафлоровидной — ноотропного.

Моделирование послеоперационной когнитивной дисфункции у крыс

Белозерцева И. В., Драволина О. А., Кривов В. О., Тур М. А., Юкина Г. Ю., Полушин А. Ю., Полушин Ю. С.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, belozertseva@gmail.com

Актуальность. Экспериментальное моделирование нейрокогнитивных дисфункций, вызванных анестезией и операцией, играет важную роль в углублении понимания феноменологии и фармакологии данного явления, а также механизма действия анестетиков, и, таким образом, может способствовать разработке рациональных стратегий профилактики возникновения дисфункций и снижения когнитивных способностей.

Цель: оценка поведения и когнитивных функций крыс после агрессивных воздействий ингаляционными анестетиками и модельной операции на органах брюшной полости.

Материалы и методы: у самцов крыс стока Wistar, содержащихся в индивидуальных клетках, оценивали долгосрочные поведенческие эффекты длительного (6 ч) воздействия галотаном и/или севофлураном и хирургического вмешательства. Далее в соответствии с разработанным протоколом выполняли ряд поведенческих тестов, оценивая степень постнаркозной депрессии, двигательную и исследовательскую активность, социальное поведение, способность распознавать новые объекты, особенности поведения и обучаемость в условиях острого стресса и воспроизведение реакции избегания подныриванием, форсированное плавание и половое поведение. В качестве стандартных оппонентов в тесте социального взаимодействия использовали овариэктомированных, а в тесте полового поведения — гормонально стимулированных самок крыс. Длительность эксперимента составляла 21 день. На 22-ой день крыс декапитировали и извлекали головной мозг для проведения морфометрического анализа пирамидных нейронов всех полей гиппокампа.

Результаты и их обсуждение. Длительное воздействие паров галотана вызывало изменения поведения крыс: снижало социальное исследование, уменьшало индекс распознавания новых объектов, увеличивало неподвижность в тесте форсированного плавания и уменьшало латентный период экстраполяционного избавления. Экспозиция галотана значимо не влияла на двигательную активность (тест «открытое поле») и половое поведение самцов крыс. В целом результаты выполненных тестов свидетельствуют о развитии у крыс эмоционального уплощения вследствие длительной экспозиции галотана. Поведение крыс после анестезии севофлураном и операции отличалось от поведения контрольных животных в ряде тестов: они хуже распознавали новые объекты и значимо дольше воспроизводили реакцию избавления подныриванием через 1 и 7 суток после ее выработки. Однако севофлуран не влиял на двигательную и исследовательскую активность в условиях новизны обстановки, длительность иммобилизации в тесте форсированного плавания, социальное и половое поведение. Таким образом, было показано, что длительное воздействие севофлурана и операция вызывают когнитивный дефицит у самцов крыс, однако профиль выявляемых изменений был отличен от наблюдаемых после воздействия галотана.

Длительная экспозиция анестетиков (как галотана, так и севофлурана) и модельная операция на органах брюшной полости приводили к деградации слоя пирамидных клеток в гиппокампе (значимо в поле CA4). При этом уменьшение количества неизмененных нейронов (значимо в полях CA1 и CA2) и увеличение количества измененных нейронов (значимо во всех полях) наблюдали только после воздействия галотана.

Вывод. Опробованный в настоящем исследовании дизайн эксперимента и батарею поведенческих тестов целесообразно использовать для экспериментальной оценки эффектов ингаляционных анестетиков, вызываемых ими отдаленных последствий, а также для поиска средств коррекции возникающих нарушений поведения.

Оценка эффективности нового производного малоновой кислоты в качестве антистеатозного средства при высокожировой диете у мышей

Белых М. А., Оковитый С. В.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России, Санкт-Петербург, belych.mariya@pharminnotech.com

Актуальность. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) в виде стеатоза может составлять в популяции свыше 25 % (в некоторых регионах и более 50 %), а неалкогольного стеатогепатита — до 5 % [EASL–EASD–EASO, 2016]. По данным Российского исследования DIREG 2 у 37,3 % пациентов, обратившихся за помощью к терапевту, обнаружена НЖБП. У таких больных повышен риск возникновения патологии со стороны сердца и сосудов, а исходом развития стеатоза печени почти в половине случаев является цирроз органа, а примерно в 5 % возникает гепатоцеллюлярная карцинома. Своевременная модификация образа жизни и лечение могут предотвратить трансформацию этого заболевания в стеатогепатит, фиброз или цирроз печени.

Целью исследования стало изучение эффективности нового экспериментального соединения — производного малоновой кислоты (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия, малобен) в качестве антистеатозного средства.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 45 мышах самцах линии C57bl/6 массой 18 – 22 г, разделенных на 3 равные группы. Интактные животные получали стандартный корм, а группа контроля — высокожировой рацион при избытке легкоусваиваемых углеводов, создававшийся путём добавления к стандартному корму (63 %) топленого свиного жира (19 %), сахарозы (10 %) и изолированного соевого белка (8 %) [Xu B. L. et al., 2015]. Третья группа на фоне высокожировой диеты получала внутрижелудочно ежедневно малобен (10 мг/кг). Интактные и контрольные животные ежедневно получали воду очищенную в эквиобъемном количестве. Длительность эксперимента — 24 недели.

По окончании эксперимента оценивали массу тела мышей, выделяли и взвешивали общую массу висцерального жира и измеряли соотношение общей массы жира к массе мыши (МЖ/ММ). В печени биохимически определяли содержание общих липидов и с помощью гистологических методов оценивали морфологические изменения.

Результаты. Установлено, что масса тела во всех группах животных незначительно увеличились к концу эксперимента. Однако соотношение МЖ/ММ у контроля достоверно увеличилось в 1,9 раз в сравнении с интактной группой. На фоне приема малобена соотношение было ниже на 23,4 %, по сравнению с мышами на высокожировой диете. Количество общих липидов в печени у интактных животных составило 6,36 % от массы органа. Гиперкалорийная диета приводила к увеличению этого показателя на 6,3 %, а под влиянием малобена наблюдалось достоверное ($p < 0{,}05$) снижение его на 16 %.

Гистологическое исследование остается «золотым стандартом» диагностики поражения печени в рамках НЖБП и единственным надежным способом отличить стеатоз от стетогепатита [EASL, 2016]. Сравнение морфологических изменений в исследованных группах позволило установить преобладание альтеративно-экссудативных изменений (отражающих повреждение) в группе с экспериментальным стеатозом печени над продуктивными и пролиферативными (отражающих процессы репарации и регенерации) в группе, получавшей на фоне высокожировой нагрузки экспериментальное соединение. Альтеративно-экссудативные изменения характеризовались наличием перипортальной некровоспалительной активности, распространенной очаговой лимфо-гистиоцитарной инфильтрации внутри печеночных долек, мелких и крупных фокусов повреждения гепатоцитов. Также определялись признаки белковой дистрофии гепатоцитов разной степени выраженности. Продуктив-

ные и пролиферативные изменения документировались наличием внутри печеночных долек компактных, преимущественно макрофагальных инфильтратов, а также наличием признаков регенераторной пролиферации групп гепатоцитов с формированием симпластических структур.

Выводы. На фоне гиперкалорийной высокожировой диеты малобен способствует уменьшению массы висцерального жира, снижению содержания липидов в печени и улучшению гистологической картины органа.

Влияние апротинина на напряжение кислорода и обмен веществ в головном мозге в условиях общей широкополосной вибрации

Белякова А. Г., Сапегин И. Д., Иванцова Н. Л., Дмитриевская М. И.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», медицинская академия им. С. И. Георгиевского, кафедра фармакологии, gavrysh@mail.ru

Актуальность. Среди различных форм профессиональной патологии значительное место занимает вибрационная болезнь, обусловленная воздействием на организм промышленных вибраций — местной и общей. Длительное воздействие вибрации может повлечь развитие венозной гиперемии с повышением гидростатического давления в капиллярах головного мозга, нарушением транскапиллярного обмена, появлением гипоксии и признаков дегенерации нейронов. Гипоксия является источником развития субкомпенсированного метаболического ацидоза, который способствует расходу антиоксидантных систем и смещению прооксидантно-антиоксидантного равновесия с активацией перекисных процессов в тканях. Одним из ключевых звеньев фармакотерапии цереброваскулярных нарушений при вибрации является влияние на протеолитическую активность. Поэтому, целью нашего исследования стало изучение влияния ингибитора ферментов протеолиза апротинина на напряжение кислорода и кислотно-щелочное состояние (КЩС).

Материалы и методы. Общую широкополосную вибрацию (ОШВ) воспроизводили с помощью сконструированного в нашей лаборатории специального стенда. Для определения напряжения кислорода в структурах мозга коры больших полушарий, таламуса и гипоталамуса использовали игольчатые платиновые электроды. Напряжение O_2 в мозге (pO_2) регистрировали полярографическим методом, а изменения оценивали в ± % к исходным значениям. Опыты проведены на бодрствующих кроликах. Кровь для оценки КЩС брали путем пункции из предварительно выделенной под местной анестезией яремной вены у ненаркотизированных кроликов. В полученной крови исследовали кислотно-основное состояние по методу Зиггарда-Эндерсона.

Результаты и обсуждение. Вибрация без применения препаратов вызывает гипоксию мозга, что проявляется снижением pO_2 в коре больших полушарий в конце 2-часового воздействия ОШВ. В мозговой венозной крови обнаружены признаки метаболического ацидоза в виде снижение pH, истинного бикарбоната, стандартного бикарбоната, суммы буферных оснований и сдвига буферных оснований. В то же время, наблюдаемое нами падение pCO_2, указывает на субкомпенсированный характер ацидоза за счет гипервентиляции.

Причинами гипоксии и ацидоза под воздействием ОШВ являются уменьшение перфузии тканей и описанная в литературе гиперактивность нейронов, вызванная как прямым раздражением их виброускорениями, так и импульсами, поступающими от вестибулярного анализатора. В результате возрастает уровень окислительного метаболизма и потребность нейронов в кислороде. Мембранная дисфункция при вибрации возникает в результате повреждения фосфолипидов нейроцитов свободными радикалами в процессах перекисного окисления липидов. Мембранная дисфункция, в свою очередь, является причиной нарушения трансмембранного и транскапиллярного обмена. В результате, страдает отдача кислорода из крови в ткани и выделение в кровь продуктов обмена.

При действии апротинина не только полностью устраняются гипоксия и ацидоз, но и не наблюдается компенсаторной гипервентиляции. Апротинин уменьшает нерегулируемую внутриклеточную адгезию молекул в эндотелии мозга в условиях гипоксии, препарат проявил себя преимущественно как тканевой протектор, устраняя гипоксию. ОШВ вызывает гипоксию тканей мозга и метаболический ацидоз. Апротинин полностью устраняет гипоксию и ацидоз.

Полученные данные подтверждают целесообразность дальнейшего исследования апротинина в качестве потенциальных средств фармакологической коррекции цереброваскулярных нарушений, вызванных общей вибрацией.

Поиск лекарственных растений с хронофармакологической активностью

[1]Бердникова Т. И., [1,2]Замощина Т. А., [2]Решетов Я. Е., [2]Краснов Е. А., [1]Дорошенко О. С.

[1] *Национальный исследовательский Томский Государственный Университет, rector@tsu.ru;*

[2] *Сибирский Государственный Медицинский Университет, Томск, office@ssmu.ru*

Актуальность. Ритмичность — одна из главных характеристик любых биологических систем, нарушение которой вызывает в них развитие состояния десинхроноза. Длительный десинхроноз у человека может сопровождаться не только ухудшением самочувствия, нарушением сна, но и возникновением либо обострением различных заболеваний. Важную роль в механизмах синхронизации (согласования) циркадианных (околосуточных) ритмов играют соединения лития. Установлено, что представители семейства Розоцветные (*Rosaceae*) способны накапливать литий. В данной работе объектами исследования были выбраны экстракты двух представителей семейства Розоцветных: Репешок волосистый (*Agrimonia pilosa Ledeb.*) и Лабазник вязолистный (*Filipendula ulmarua L.*). Содержание лития в сухих экстрактах составило 90 мг/кг и 3,4 мг/кг для Л. вязолистного и Р. волосистого соответственно.

Цель. Выявление специфической для лития хронофармакологической активности растительных экстрактов Л. вязолистного, Р. волосистого и двух выделенных из последнего фракций: водорастворимых полисахаридов и дубильных веществ.

Материалы и методы. Исследование выполнено на половозрелых крысах-самцах линии «Wistar» в период зимнего солнцестояния, при естественном освещении (в данных условиях развивается естественный физиологический десинхроноз) и свободном доступе к пище и воде. Дозы экстрактов рассчитывались по содержанию лития, исходя из эффективной хронофармакологической дозы лития оксибутирата — 10 мг/кг (0,63 мг/кг по литию). Для определения поисково-исследовательской активности крыс использовали метод «открытое поле». Температуру тела крыс определяли, измеряя ректальную температуру. Замеры проводились каждые 4 часа на протяжении трех суток подряд. Статистическую обработку хронобиологических данных проводили методами дисперсионного анализа и косинор-анализа.

Результаты и обсуждение. Исследования показали, что оба литийсодержащих растительных экстракта обладали ритмомодулирующим действием, направленным как на поведенческий, так и на температурный ритмы, отражающие деятельность двух разных, но взаимосвязанных осцилляторов в организме животных. Наиболее чувствительным к воздействию экстрактов оказался осциллятор двигательной активности. Ритмомодулирующие эффекты экстракта Л. вязолистного оказались более выраженными по сравнению с таковыми экстракта Р. волоситого, хотя вводимые дозы лития были одинаковыми. Это проявлялось в ускоренной перестройке поведенческих и температурных ритмов на свободно текущий режим, характерный для периода зимнего солнцестояния. Выделенные из Р. волосистого фракции водорастворимых полисахаридов и дубильных веществ, в которых накапливался практически весь литий соответствующего экстракта, также продемонстрировали хронофармакологические эффекты, но более выраженного характера, чем экстракт. Таким образом, в препаратах из растительного сырья, накапливающего литий в повышенных концентрациях, обеспечивается потенцирование хронофармакологических эффектов лития другими компонентами растений, возможно, дубильными веществами и водорастворимыми полисахаридами.

Выводы. Продемонстрированы ритмомодулирующие свойства литийсодержащих экстрактов Лабазника вязолистного, Репешка волосистого и двух выделенных из последнего фракций, проявляющиеся в облегчении перестройки ритмов пове-

денческой активности и температуры тела на свободно текущий режим.

Востребованность экстемпоральных лекарственных форм медицинскими учреждениями г. Воронежа

[1]Бережнова Т. А., [1]Преображенская Н. С., [2]Чурикова Е. А., [1]Полетаева Ю. Г., Маяцкая Е. С.

[1] *Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, berezhnova-tatjana@rambler.ru;*
[2] *Воронежская городская аптека, Воронеж, churi-elena@yandex.ru*

Актуальность. Термин «Экстемпоральная рецептура» объединяет лекарственные средства, изготавливаемые в рецептурно- производственном отделе аптеки по рецепту врача. Уникальность экстемпоральной рецептуры состоит в возможности индивидуального подбора доз и комбинации активных составляющих лекарственного средства. Однако доля изготавливаемых экстемпоральных лекарственных средств (ЭЛС) существенно уменьшается с каждым днем. Основными причинами данного явления можно считать высокую стоимость лекарственных субстанций, неудобную фасовку, высокую стоимость организации обеспечения адекватного контроля качества лекарств, изготавливаемых рецептурными отделами аптеки, а также пробелы в законодательном регулировании процесса изготовления. Одной из возможных причин является низкая осведомленность современных врачей и пациентов о терапевтических возможностях экстемпоральных лекарственных форм, их достоинствах и недостатках.

Цель. Проанализировать востребованность ЭЛС медицинскими учреждениями г. Воронежа и их ассортимент. Изучить значимость экстемпоральной рецептуры с точки зрения врачей.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ ассортимента экстемпоральных форм, произведенных АУ ВО «Воронежская городская аптека» за 2016 год. Анкетирование врачей.

Результаты и их обсуждение. Проанализирован ассортимент экстемпоральных лекарственных форм, изготовленные производственным отделом АУ ВО «Воронежская городская аптека» в 2016 году для нужд медицинских учреждений г. Воронежа. Твердые лекарственные формы представлены порошком ксероформа для наружного применения (99 %), и дозированными порошками «Антигриппин» для приема внутрь (1 %). Объем жидких лекарственных форм распределялся следующим образом: капли в нос составляли 3,3 %, глазные капли 0,2 %, растворы для наружного применения 77,1 % и микстуры детские для приема внутрь 19,4 %. Наибольшим ассортиментным разнообразием характеризуется группа растворов для электрофореза. Наибольшим спросом среди растворов для электрофореза пользовались растворы эуфиллина. Доля микстур, содержащих галеновые формы в виде настоек валерианы и пустырника, составляла 25,7 %. Глазные капли были представлены 2 – 3 % растворами калия йодида (70,5 %), раствором фурациллина (12 %) и 2 – 3 % растворами колларгола (15,5 %). Капли в нос представляли собой 1 – 2 % растворы протаргола. Было установлено, что большинство опрошенных врачей отдало бы предпочтение экстемпоральным лекарственным средствам по сравнению с промышленными аналогами, при условии их доступности. В анкетировании врачей приняло участие 118 специалистов детских и взрослых медицинских учреждений г. Воронежа. В анкете врачам предлагалось ответить на вопросы о частоте выписывания различных экстемпоральных форм, их достоинствах и недостатках по сравнению с промышленными аналогами. Отдельно предлагалось оценить степень необходимости сохранения экстемпоральной рецептуры для определенных категорий пациентов. Подавляющее большинство респондентов (78 %) считает экстемпоральные лекарственные средства крайне необходимыми в детской практике.

Выводы. Выявлено, что наиболее востребованными лекарственными формами являются растворы для электрофореза и детские микстуры. Подготовка информационных материалов и методических рекомендаций для ознакомления врачебного состава может способствовать увеличению спроса и последующему расширению ассортиментного состава для реализации индивидуального подхода к каждому пациенту.

Изучение влияния производных тиадиазина на показатели крови крыс

Бибик Е. Ю., Еремин А. В., Деменко А. В., Бибик И. В., Фролов К. А., Кривоколыско С. Г.

Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, toxicanec@mail.ru

Актуальность. К сожалению, среди современных противовоспалительных препаратов немного высокоэффективных средств для лечения воспаления с минимальным количеством побочных эффектов при их длительном применении. Поэтому поиск и разработка высокоэффективных и безопасных средств терапии воспаления является актуальным направлением современных фармакологических исследований. Одним из перспективных направлений поиска новых противовоспалительных средств являются комплексные исследования оригинальных производных тетрагидропиридо[2, 1-b][1, 3, 5]тиадиазина.

Цель. Изучить детоксикационную активность тиадиазинов путем сравнения индексов лейкоцитарной интоксикации. Для определения параметров интоксикации перед нами были поставлены задачи рассчитать ряд индексов, в частности: индекс Гаркави, индекс Кальф-Калифа, взаимосвязь изменений СОЭ и индекса Кальф-Калифа, индекс лейкоцитарной интоксикации, а также сравнить полученные результаты.

Материалы и методы. Настоящие фармакологические исследования проводились на 48 белых беспородных половозрелых крысах обоего пола массой 170 – 210 г. В качестве экспериментальной модели воспаления служил патологический процесс, который развивается у животных при субплантарном введении раствора формалина (1 % — 0,2 мл). Крыс разделили на шесть групп: интактная (крысы без патологии), контрольная (воспаление), референт (воспаление + диклофенак натрия 0,5 мг/кг), опыт 1 (воспаление + вещество 1 – 5 мг/кг), опыт 2 (воспаление + вещество 2 – 5 мг/кг), опыт 3 (воспаление + вещество 3 – 5 мг/кг). Введение препаратов проводилось в течении 14 дней.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным данным, наибольшее повышение индекса Гаркави наблюдалось в экспериментальной группе, получавшей вещество 3 (0,34 ± 0,06), что говорит нам о лимфоцитозе. Снижение индекса наблюдалось нами в экспериментальных группах с веществами 1 (0,26 ± 0,02) и 2 (0,24 ± 0,04), что свидетельствует о лимфопении. Далее, в контрольной и экспериментальной группах с веществом 3 мы отметили снижение индекса Кальф-Калифа (0,11 ± 0.02), что наблюдается при лимфоцитозе и нейтропении, что статистически достоверно отличается от остальных групп, где мы зафиксировали повышение этого индекса (вещество 1 – 0,42 ± 0.03, вещество 2 – 0,26 ± 0.03). Снижение индекса лейкоцитарной инактивации также зафиксировано при применении вещества 3 (1,9 ± 0.27), и это говорит об активизации процессов гуморального иммунитета, что, в свою очередь может говорить о генерализации процессов воспалении и повышении интоксикации. Кроме того, анализируя взаимосвязь между индексом Кальф-Калифа, мы обнаружили, оба показателя достоверно повышаются в экспериментальной группе, получавшей вещество 3 (0,08 ± 0.02), что говорит о лейкоцитозе и выходе интоксикации за пределы интерстициального пространства и манифестации эндотоксикоза на уровне периферической крови.

Выводы. Использование индексов лейкоцитарной интоксикации позволяет глубже взглянуть на процессы, протекающие в крови при воспалении и детальнее оценить степень интоксикации. Использование препаратов тиадиазинов, таких как вещество 1 и 2, показало свою эффективность в роли детоксикационного средства, что подтверждается рядом рассчитанных индексов. Вещество 3 напротив, не показало эффективности в качестве детоксикационного средства.

Ангедония, депрессия, тревога и влечение к употреблению опиоидов у пациентов с опиатной зависимостью при лечении налтрексоном

Блохина Е. А., Крупицкий Е. М., Звартау Э. Э., Вербицкая Е. В., Ярославцева Т. С., Ветрова М. В., Бушара Н. М., Палаткин В. Я.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова Минздрава России

Налтрексон является конкурентным антагонистом μ-опиатных рецепторов, в силу чего он блокирует действие опиатов. Налтрексон не обладает аддиктивным потенциалом и к нему не развивается толерантность. Однако низкий комплаенс с приемом налтрексона является основной причиной его недостаточной эффективности при лечении зависимости от опиоидов. Рецидив опийной наркомании нередко связан с развитием постабстинентных расстройств, таких, как влечение к опиоидам, тревога, депрессия и ангедония. Существует мнение, что налтрексон может блокировать действие не только экзогенных опиатов, но и эндогенных опиоидных нейропептидов, вовлечённых в механизмы положительного подкрепления нормальных жизненных стимулов, и, тем самым, вызывать ангедонию и депрессию в постабстинентном периоде.

Цель исследования: изучить влияние длительного приема имплантируемой и пероральной лекарственных форм налтрексона на влечение к опиатам, депрессию, тревогу и ангедонию.

Методы: 306 больных с синдромом зависимости от опиоидов после детоксикации были случайным образом распределены в одну из трех исследуемых групп (по 102 участника в каждой): налтрексон-имплантат (1000 мг, три имплантации с интервалом 2 месяца) + перорально плацебо ежедневно (1-я группа), плацебо-имплантат + пероральный налтрексон в дозе 50 мг/сут (вторая группа) и группа двойного плацебо (третья). Исследование проводили двойным слепым методом с двойной маскировкой. Психометрическая оценка проводилась раз в две недели с помощью батареи международных валидизированных психометрических шкал: Визуальной аналоговой шкалы влечения к опиоидам, Шкалы депрессии Бека, Шкалы тревоги Спилбергера, Шкалы физической и социальной ангедонии Чапмана и Шкалы ангедонии Фергюсона. Для статистической обработки данных была использована ANOVA для повторных измерений с тестом Тьюки для post hoc сравнений между группами.

Результаты: 73 % выборки больных составили мужчины, средний возраст (M ± SD) всех больных был 28.2 ± 4.2 лет, средняя длительность зависимости от опиоидов (M ± SD) — 8.0 ± 3.9 лет. Анализ выживаемости Каплана-Мейера продемонстрировал достоверно более высокий уровень удержания в программе терапии в группе больных, получавших имплантируемую форму налтрексона: 53 % к концу шестимесячного курса лечения — по сравнению с 15.7 % в группе перорального налтрексона (лог-ранг тест, $p < 0.001$) и 10.8 % в группе плацебо ($p < 0.001$). Было обнаружено постепенное снижение влечения к опиоидам в процессе лечения с 3 – 3.5 баллов по 10-бальной шкале при первичной оценке до 0.5 – 1.1 балла через 6 месяцев ($p < 0.05$) у пациентов, удерживающихся в программе, независимо от группы лечения. Показатели депрессии, тревоги и ангедонии были умеренно повышены при включении в исследование и постепенно снижались до нормативного уровня в течение первых 1 – 2 месяцев среди всех пациентов, которые продолжали принимать участие в программе лечения и удерживались в ремиссии, при этом статистически значимых различий между группами обнаружено не было.

Заключение: Проведенное нами исследование показало, что имплантируемая лекарственная форма налтрексона эффективнее перорального налтрексона и плацебо-имплантата. Депрессия, тревога и влечение к опиоидам снижались у всех больных, удерживавшихся в программе лечения, независимо от группы терапии, что свидетельствует об отсутствии влияния налтрексона на данную симптоматику. Отсутствие значимых различий динамики показателей обеих шкал ангедонии между группами свидетельствует о том, что долгосрочная блокада опиатных рецепторов налтрексоном не препятствует получению удовольствия от нормальных жизненных стимулов.

Эффективность витаминно-минерального комплекса магния лактата и пиридоксина при отклонениях элементного гомеостаза у молодых людей

Богачёва Т. Е.

Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, tatiana.boga4iova

Актуальность. Количественное содержание некоторых элементов в организме может значительно изменяться в зависимости от среды обитания человека, питания, профессиональной принадлежности. Актуальным вопросом становится определение содержания химических элементов в биосубстратах, что необходимо для ранней диагностики и профилактики микроэлементозов, поскольку своевременная коррекция недостаточного питания и восполнения различных алиментарных дефицитов является одним из необходимых условий адекватного роста, развития и здоровья молодых людей. Нормализация содержания химических элементов в организме позволит решить целый ряд вопросов: оздоровление молодых людей, т.к. нормализация обмена химических элементов способствует снижению заболеваемости, повышению работоспособности, снижению частоты встречаемости аллергических заболеваний. Известно, что нарушение метаболизма макро- и микроэлементов является одним из звеньев патогенеза болезней зависимости: курения, алкоголизма, наркомании. Можно предположить, что восстановление нормального обмена минеральных веществ позволит снизить распространённость этих заболеваний. Волосы, по данным многих исследований, достоверно отражают дефицит или избыток в организме таких макро- и микроэлементов, как Mg, P, Ca, Se, Zn, As, B, Cu, Fe, Pb, As, Al, Cd, Sr, Ca.

Целью настоящего исследования явилось изучение элементного статуса молодых людей, проживающих на территории Ивановской области, для оценки распространённости преморбидных форм нарушения здоровья и установление возможности его коррекции с помощью витаминно-минерального комплекса (ВМК) магния лактата и пиридоксина.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 76 добровольцев в возрасте от 19 до 25 лет, которые были разделены на 2 группы. Группа 1 — основная, получающая терапию магнием лактатом и пиридоксином, по 2 таблетки 3 раза в день (суточная доза магния — 288 мг, пиридоксина — 30 мг) в течение 2 недель, затем по 2 таблетки 2 раза в день (суточная доза магния — 192 мг, пиридоксина — 30 мг) в течение 6 недель. Группа 2 — контроль, добровольцы участвовали в исследовании без терапии ВМК. В исследовании использован ВМК Магне В6, в состав которого входят: магния лактат дигидрат, пиридоксина гидрохлорид (регистрационный №013203/01–2007, Санофи Винтроп, Франция). У всех добровольцев дважды (исходно и через 8 недель) методом атомной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой проведено сравнение значений концентрации 41 химического элемента в волосах молодых людей с интервалами нормальных значений химических элементов по данным ВОЗ. Для статистической обработки материала использовался прикладная программа «STATISTICA 6,0». По результатам исследования выявлено, что у молодых людей в возрасте 19 – 25 лет, выявлены нарушения элементного гомеостаза, сопровождающиеся отклонениями от нормы в химическом составе волос по 10 элементам: Se, Co, Mg, Mo, Ba, Br, B, Al, Na, P. В волосах в избытке присутствуют Na, Ba, Br, B, Al, при дефиците Mg, Co, Se, Mo. После курса терапии ВМК магнием лактатом и пиридоксином наблюдается изменения элементного гомеостаза в сторону увеличения концентрации эссенциальных (Mo) и уменьшения токсических (Ba) и условно-эссенциальных (B) микро- и макроэлементов, а так же значительно повышается содержание важного структурного макроэлемента Mg, при снижении уровня Na, и в меньшей степени P.

Выводы. Монотерапия ВМК магнием лактатом и пиридоксином сопровождалась хорошим эффектом, выявлена статистически значимая положительная динамика изменений качественных показателей элементного гомеостаза. Препарат Магне В6 может быть использован как препарат выбора при лечении гипоэлементоза (Mg, Mo) и гиперэлементоза (Ba, B, Na) у юношей и девушек 19 – 25 лет.

Фармакокинетика и проницаемость гемато-энцефалического барьера для новых нейротропных пептидных лекарственных препаратов

Бойко С. С., Жердев В. П., Шевченко Р. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, zakusovpharm@mail.ru

Актуальность: исследования фармакокинетики новых лекарственных веществ являются необходимым условием для их эффективного и безопасного практического применения в клинике. Изучение проницаемости через ГЭБ позволит оценить непосредственное влияние изучаемых ЛВ на нейромедиаторные структуры центральной нервной системы, которые принимают участие в реализации нейропсихофармакологических эффектов указанных пептидных соединений.

Цель: изучить фармакокинетику и проницаемость через ГЭБ трех новых пептидных лекарственных препаратов, созданных в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова, созданных на основе природных нейропептидов: ноопепта — пептидного аналога пирацетама с ноотропным и нейропротективным эффектом (Гудашева ТА., Островская Р. У. и соавт.,1998), дилепта — трипептоидного аналога нейротензина — антипсихотика, с положительным мнемотропным действием (Островская Р. У. и соавт., 2005), и соединение ГБ-115 — селективного анксиолитика с противоалкогольным действием — ретроаналога холецистокинина-4 (Колик,2012).

Материалы и методы: исследования фармакокинетики и проницаемости через ГЭБ указанных препаратов проводили на беспородных крысах-самцах массой 180 – 200 г после перорального введения субстанций. Животных декапитипровали в дискретные интервалы времени, забирали кровь и извлекали мозг и проводили пробоподготовку. Количественное определение пептидных соединений проводили методом ВЭЖХ-масс-спектрометрии. На основании полученных экспериментальных данных проводили расчет основных фармакокинетических параметров исследуемых препаратов.

Результаты исследования и обсуждение: Установлено, что изучаемые соединения значительно более устойчивы к энзиматическим системам крыс, имеют более продолжительный период полувыведения и определяются в плазме крови в неизмененном виде значительно более продолжительное время после введения: ноопепт определяется в течение 25 мин, дилепт- в течение 1 часа, соединение ГБ-115- в течение 1.5 часов по сравнению с природными нейропептидами, период полувыведения которых составляет 2 – 5 мин. При этом эфирные производные дипептидов — ноопепт и дилепт интенсивно метаболизируются с образованием активных метаболитов — цикло-пролил-L-глицина (ЦПГ) и N-капроил-L-пролил-L-тирозина (М1) соответственно. Показано, что ноопепт и ЦПГ обнаруживаются в ткани мозга крыс, то есть преодолевают ГЭБ с коэффициентами распределения

(К мозг/плазма), равными соответственно 1.61 и 1.86, что свидетельствует о хорошей тканевой доступности этих соединений к ткани мозга крыс. Установлено, что дилепт и его активный метаболит обнаруживаются в ткани мозга крыс после перорального введения в дозах 40 и 200 мг/кг, что свидетельствует об их проницаемости через ГЭБ с коэффициентом распределения (К мозг/плазма) в среднем 2.0 для дилепта и 0.5 для метаболита, причем дозовой зависимости концентраций не выявлено, что, возможно, связано с наличием специфических переносчиков через ГЭБ, связывание которых с субстратом ограничено. Показано, что анксиолитик ГБ-115 также проникает через ГЭБ и обладает высокой тропностью к ткани мозга крыс с коэффициентом распределения мозг/плазма — 1.41.

Выводы: 1. Установлено, что все три препарата хорошо проникают через ГЭБ с высокими коэффициентами распределения мозг/плазма.

2. Установлено, что изучаемые дипептидные аналоги природных нейропептидов имеют высокую тропность к ткани мозга крыс, что может свидетельствовать об их прямом влиянии на структуры мозга, принимающие участие в реализации фармакологического эффекта этих препаратов.

Влияние производного диэтиламиноэтанола на поведение мышей при длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии

Болотова В. Ц., Титович И. А.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, vera.bolotova@pharminnotech.com

Актуальность. Хроническая гипоксия является независимым повреждающим фактором при различных заболеваниях органов дыхания и сердечно — сосудистой системы. Гипоксия и развивающаяся при этом ишемия может оказывать не только прямое поражающее действие на органы-мишени, но и вызывать опосредованное воздействие на такие жизненно важные органы, как головной мозг. Это приводит к различным функциональным нарушениям, проявляющимся, например, у экспериментальных животных в виде поведенческих изменений. В силу этого, поиск новых соединений с антигипоксическим действием является актуальным.

Цель исследования: оценить влияние производного диэтиламиноэтанола на поведение мышей при длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии (ДИНГ).

Материалы и методы. Исследования выполнены на 70 белых беспородных мышах самцах весом 25 – 30 г. В качестве объекта исследования было выбрано производное диэтиламиноэтанола бис{2-[(2Е)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия}бутандиоат (ФДЭС) в дозе 10 мг/кг. В качестве референсных препаратов были взяты средства с нейропротекторным действием — цитиколин (Феррер Интернасьональ, С. А., Испания) в дозе 500 мг/кг, холина альфосцерат (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) в дозе 100 мг/кг и антигипоксант 1,2,4-тиадиазол-3,5-диамин (амтизол) в дозе 25 мг/кг. Препараты вводили перорально, ежедневно за 1 час до начала эксперимента, однократно или курсом в течение 14-ти дней. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквиобъемных количествах. Моделирование длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии (ДИНГ) проводили в гипоксикамере «БИО-НОВА-204» (ООО «НТО Био-Нова», Россия) при скорости подачи гипоксической газовой смеси 5 л/мин, содержащей 6 % кислорода.

Оценку влияния ДИНГ на поведение мышей проводили с использованием тестов «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ).

Результаты и их обсуждение. В предварительной серии экспериментов было установлено, что при острой гипоксии исследуемое вещество достоверно повышает устойчивость мышей к низкому уровню кислорода во вдыхаемом воздухе по сравнению с контролем. Антигипоксическая активность ФДЭС была сопоставима с действием референсного препарата амтизола в дозе 25 мг/кг.

В условиях ДИНГ животные проявляли высокую степень тревоги, что выражалось в уменьшении ориентировочно-двигательной (в 1,2 раза) и поисково-исследовательской (в 1,3 раза) активности, времени нахождения (в 4,3 раза) и количестве заходов (в 4,7 раза) в открытые рукава с одновременным увеличением эмоциональной лабильности (в 2,2 раза), агрессивности (в 2,4 раза), времени нахождения в закрытом рукаве (в 1,5 раза) и на центральной площадке (в 2,2 раза).

В изучаемых тестах выявлена общность защитного, противотревожного, действия на модели ДИНГ для ФДЭС, цитиколина и холина альфосцерата, которые при курсовом приеме у мышей значимо повышали общую двигательную (в 1,3 раза) и поисково-исследовательскую (в 1,3 раза) активности (тест открытое поле), время нахождения (в 3,5 раза) и количество заходов (в 3,4 раза) в открытый рукав, время нахождения на центральной площадке (в 1,54 раза) и ориентировочную активность (в 2,2 раза) (тест ПКЛ).

Выводы. Установлено, что бис{2-[(2Е)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N диэтилэтанаминия} бутандиоат оказывает выраженное антигипоксическое действие в дозе 10 мг/кг. На модели ДИНГ, курсовое применение ФДЭС замедляет формирование и снижает выраженность тревожных, астено-невротических проявлений у мышей и равноэффективно с препаратами сравнения.

Оценка отношения студентов-медиков старших курсов к применению пневмококковой конъюгированной вакцины

Бонцевич Р. А., Щуровская К. В., Лысенко А. В., Черных А. М., Семенякина А. И.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Lysenko.av@bk.ru

Актуальность: Исследование посвящено актуальной на сегодняшний день проблеме вакцинации, и отношением к ней населения. Проанализированы мнения студентов-медиков в отношении пневмококковой конъюгированной вакцины

Цель работы: Выявить отношение студентов-медиков старших курсов к применению конъюгированной пневмококковой вакцины.

Материалы и методы: Для оценки отношения студентов-медиков к применению пневмокковой конъюгированной вакцины была разработана оригинальная анкета опроса общественного мнения, которая содержала такие варианты ответов: «положительное, при наличии показаний, сам прививаюсь», «положительное, однако сам не прививаюсь», «отрицательное, считаю это малоэффективным/небезопасным», «неопределенное (по разным причинам)», «никогда не слышал об этой вакцине», «другое». Анонимное анкетирование было проведено среди студентов медицинского факультета НИУ «БелГУ», обучающихся по специальности Лечебное дело» и «Педиатрия», и включало 34 студента из 4 групп.

Результаты и их обсуждение: В ходе проведенного исследования было выявлено, что у 29,4 % опрошенных отношение к пневмококковой конъюгированной вакцине положительное, но собственную вакцинопрофилактику они не проводят. 5,9 % специалистов относятся к вакцине положительно и прививаются самостоятельно по показаниям. Одинаковое количество опрошенных (8,8 %) относятся к вакцине отрицательно или имеют неопределенное мнение по данному вопросу. 32,4 % студентов-медиков старших курсов никогда не слышали об этой вакцине.

Выводы: В ходе проведенного исследования было выявлено, что положительное отношение студентов старших курсов медицисского факультета к пневмококковой конъюгированной вакцине имеет место только в 35,3 % случаев. Значительная часть будущих специалистов вовсе не знает о такой вакцине. Полученные результаты показали необходимость проведения образовательных мероприятий по вопросам вакцинопрофилактики среди студентов.

Влияние фенибута на фагоцитарную активность нейтрофилов животных, подвергшихся хроническому стрессорному воздействию

Борисов А. В.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, borissow1978@rambler.ru

Актуальность. В настоящее время проблема стресса приобрела высокую медико-социальную значимость, особенно в развитых странах. В современным мире человек сталкивается с комбинированным стрессорным воздействием: социальным давлением, стрессом дефицита времени и информационной нагрузки, протекающих на фоне неблагоприятных факторов, таких как шум, вибрация, температурные колебания и др. Взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем имеют решающее значение в поддержании гомеостаза организма. Чрезмерная активация иммунной системы, сопровождается образованием избыточных количеств АФК (активных форм кислорода) основными источниками которых являются клетки, обладающие фагоцитарной активностью — нейтрофилы и макрофаги. В литературе имеются данные, о влиянии ГАМК-эргических средств на неспецифическую резистентность организма. Влияние этих средств на продукцию нейтрофилами и макрофагами АФК, а также их жизнеспособность является актуальной проблемой, решение которой позволит сформулировать стратегию коррекции патологических состояний, ассоциированных со стрессом.

Цель работы — изучить влияние фенибута на фагоцитарную активность нейтрофилов животных, подвергшихся хроническому стрессорному воздействию.

Материалы и методы. Работа проведена на беспородных белых крысах-самцах двух возрастных категорий: молодые особи 3,5 – 4-х месячного возраста массой 180 – 200 г. и старые, 19 – 22-х месячного возраста массой 350 – 500 г. Было сформировано 3 группы животных: интактные, контрольные и опытные, каждая из которых была разделена на две возрастные категории «старые» и «молодые». Для моделирования стресса животных подвергали комбинированному хроническому неизбегаемому стрессированию в течение 7 дней по 30 минут, со случайной сменой каждые 5 минут стрессорных раздражителей: света, шума и вибрации. Опытным группам однократно вводили фенибут в дозе 25 мг/кг, за 30 минут до стрессирования внутрибрюшинно, в течение семи дней. Контрольным группам вводили 0,9 % физ. раствор в эквивалентном объеме. На 8 день эксперимента у животных забирали кровь из подъязычной вены. Определяли общее количество лейкоцитов, их процентное содержание и фагоцитарную активность нейтрофилов.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования было выявлено снижение показателей абсолютного количества лейкоцитов у обеих возрастных групп. На фоне введения фенибута количество лейкоцитов возрастало до значений, сопоставимых с интактными животными. У старых животных показатели лейкоцитарной формулы оказались на 5 % ниже чем у молодых. Показатели фагоцитарной активности во всех группах старых животных, получавших фенибут, не превышали значений, соответствующих значениям животных интактной группы. Показатели фагоцитарной активности у молодых особей возросли не так выражено, как у старых. Введение фенибута приводило к возвращению показателей фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа до нормальных значений.

Выводы. На фоне хронического стрессорного воздействия у животных выявлено достоверное увеличение показателей фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа в обеих возрастных группах, снижение количества лейкоцитов периферической крови и незначительное снижение субпопуляций лейкоцитов у «старых» животных. На фоне введения фенибута отмечено восстановление показателей фагоцитарной активности и количества лейкоцитов периферической крови до нормальных значений.

Поиск антиоксидантов избирательного действия в экспериментальной модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Боровская Т. Г., Камалова С. И., Кучин А. В., Чукичева И. Ю, Машанова В. А.

НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, repropharm@yandex.ru

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) относится к числу наиболее часто встречающихся урологических патологий. На сегодняшний день в России 12 млн. мужчин страдают от ДГПЖ. В арсенале врача уролога для лечения этого заболевания существуют несколько лекарственных средств симптоматического лечения. В качестве средств патогенетической терапии используются только блокаторы 5 альфа редуктазы. Последние обладают целым рядом серьезных побочных эффектов, ограничивающих их использование. В связи с этим существует необходимость поиска новых средств лечения этой патологии. В последние годы было показано, что ДГПЖ — это не локальная патология, а системное многофакторное возраст ассоциированное эндокринное заболевание. Установлено также, что важным звеном патогенеза ДГПЖ является окислительный стресс. В связи с этим использование антиоксидантов при терапии ДГПЖ является обоснованным. Однако вопросы эффективности разных видов антиоксидантной терапии практически не изучены.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка действия антиоксидантов фенольной природы в экспериментальной модели ДГПЖ у крыс. Эксперименты проводили на крысах-самцах сток CD позднего репродуктивного возраста (10 мес). Доброкачественную гиперплазию предстательной железы моделировали гиперпролактинемией, которую вызывали подкожными инъекциями сульпирида. Исследуемые

антиоксиданты дигидрокверцитин, пара-тирозол, диборнол, простагенин) и препарат сравнения (экстракт *Serenoa repens*) вводили внутрижелудочно на фоне инъекций сульпирида в течении 60 сут. Через 2 мес после начала эксперимента проводили оценку морфологического состояния предстательной железы с определением количественных показателей, характеризующих степень выраженности патологического процесса. Анти-прооксидантный статус гомогената боковой доли предстательной железы определяли методом хемилюминесценции. При статистической обработке использовали непараметрический U критерий Манна-Уитни. Массовые коэффициенты вентральной доли предстательной железы в группах животных, получавших простагенин, диборнол и экстракт *Serenoa repens* (препарат сравнения) оставались на уровне контрольных значений. В то же время на фоне введения дигидрокверцетина, *пара*-тирозола этот показатель оказался достоверно выше контрольных значений, что может привести к усилению степени выраженности симптомов нижних мочевых путей. В связи с этим оценка эффективности и редокс-баланса проходила только после введения простагенина и диборнола. При подсчете площади эпителия ацинусов установлено, что на фоне введения диборнола и простагенина этот показатель достоверно снижался на 16,5 % и 34 % относительно контроля, соответственно. Стромально-эпителиальное соотношение у крыс, получавших простагенин, достоверно превышало контрольные значения и не отличалось от группы интактных животных (фон). На фоне введения диборнола и экстракта *Serenoa repens*, этот показатель статистически значимо не отличался от контрольных значений. Анти-прооксидантный баланс на фоне введения диборнола и простагенина достоверно возрастал относительно контрольных показателей и приближался к фону. В предстательной железе крыс с ДГПЖ, получавших *пара*-тирозол и дигидрокверцетин, так же происходила нормализация анти-прооксидантного баланса, но их эффективность, судя по весовому коэффициенту предстательной железы не выявлялась.

Таким образом, лекарственный препарат простагенин обладает выраженным терапевтическим действием в модели ДГПЖ крыс. Нормализация анти-прооксидантного баланса предстательной железы является необходимым, но не достаточным условием для проявления эффективности.

Фармакокинетические исследования при разработке новых лекарственных препаратов и оптимизации их лекарственных форм

Бочков П. О., Шевченко Р. В., Бойко С. С., Раскин С. Ю., Новицкий А. А., Жердев В. П.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, bok-of@yandex.ru

Актуальность. Создание новых, высокоэффективных, оригинальных лекарственных препаратов и их лекарственных форм (ЛФ) без фармакокинетических (ФК) и биофармацевтических исследований не представляется возможным. ФК исследования еще на доклиническом уровне позволяют отбирать высокоэффективные, оригинальные лекарственные вещества (ЛВ), разрабатывать и оптимизировать их ЛФ.

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» синтезируются и изучаются новые оригинальные ЛВ, создаются и оптимизируются их ЛФ.

Цель. ФК исследования при разработке оригинальных ЛВ и оптимизации их ЛФ.

Материалы и методы. Исследуемые ЛВ: дилепт, ГБ-115, ГМЛ-1. Дилепт (дипептидный препарат с антипсихотическими свойствами — метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина); ГБ-115 (дипептидный анксиолитик — амид N-6-фенилгексаноил-глицил-L-триптофана); ГМЛ-1 — лиганд транслокаторного белка (TSPO), обладающего анксиолитической активностью (*N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1, 2-*a*]пиразин-3-карбоксамид). Количественное определение исследуемых ЛВ в плазме крови крыс и кроликов проводилось с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией.

Результаты и их обсуждение. На крысах и кроликах изучена ФК исследуемых ЛВ и их ЛФ. Сравнение площадей под ФК профилями таблеток дилепта и его субстанции показало, что относительная биодоступность таблеток составила 91,68 ± 28,02 %. Данная ЛФ дилепта была рекомендована для проведения первой фазы клинических исследований. На кроликах определена относительная биодоступность таблеток ГБ-115 в сравнении с субстанцией, которая достигала 128,18 ± 36,07 %. Высокая относительная биодоступность разработанной таблетированной ЛФ показывает перспективность ее использования при проведении клинических исследований. Соединение ГМЛ-1 можно отнести к группе долгоживущих ЛВ: его период полувыведения из плазмы крови крыс составил 2,3 ч. Фармакокинетика ГМЛ-1 после однократного внутрижелудочного введения линейна в диапазоне доз 10,0 – 50,0 мг/кг. Абсолютная биодоступность ГМЛ-1 после однократного внутрижелудочного введения равнялась 21,5 %, что говорит о потенциальной возможности разработки пероральной ЛФ.

Выводы. Используемые в настоящих исследованиях подходы позволяют объективно оценить фармакокинетику ЛВ при разработке новых лекарственных средств и оптимизации их ЛФ.

Антидиабетическая активность гидробромидов 1-диалкиламиноалкил-3-бифенил-2-иминобензимидазолина

[1,2]Бригадирова А. А., [1]Бабков Д. А., [3]Жуковская О. Н., [3]Морковник А. С.

[1] *Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России,* [2] *Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград;*

[3] *НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, a.brigadirova@gmail.com*

Актуальность. Бифенил и бензимидазол относятся к привилегированным структурам, которые могут взаимодействовать с биологическими мишенями из различных рецепторных семейств. В связи с этим перспективным направлением считается изучение фармакологической активности соединений, содержащих комбинацию двух указанных структур, для которых также следует ожидать наличия высокой активности в отношении ключевых ферментов, участвующих в патогенезе сахарного диабета и его сосудистых осложнений.

Цель. Исследовать влияние новых конденсированных азолов, содержащих бифенильный фрагмент, на активность АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) и протеинтирозинфосфатазы 1B (PTP1B).

Материалы и методы. Определение активности AMPK *in vitro* проводили с помощью AMPKα1β1γ1 Kinase Enzyme System и коммерческого набора ADP Glo™ (Promega, США). Измерение люминесценции проводили с помощью микропланшетного ридера Infinite M200 PRO (Tecan, Швейцария), продолжительность интегрирования 500 мс. В качестве положительного контроля использовали AICAR (5-аминоимидазол-4-карбоксамида 1-β-*D*-рибофуранозид, (≥98 %, Sigma, США)). Определение активности PTP1B *in vitro* проводили с помощью PTP1B человеческой активной полной длины (Sigma, США) и субстрата *n*-нитрофенилфосфата (pNPP). Измеряли увеличение поглощения реакционной смеси при длине волны 405 нм с помощью микропланшетного ридера Infinite M200 PRO (Tecan, Швейцария). В качестве положительного контроля использовали экспериментальный ингибитор NSC-87877 (8-гидрокси-7-[(6-сульфо-2-нафтил)азо]-5-хинолинсульфоновая кислота (98 %, Tocris Bioscience, Великобритания)). Концентрация исследуемых соединений в обоих тестах составила 100 мкмоль/л. Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни программы GraphPad Prism 6.0.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные об изменении активности ферментов PTP1B и AMPK веществами сравнения составили для NSC-87877 : 68,9 ± 7,3 % и для AICAR : 178,1 ± 6,4 %. В результате исследования было установлено, что в ряду изучаемых производных бензимидазола, связанных с бифенилом через линкер, уровень PTP1B-ингибирующей активности колеблется в пределах от 19,6 до 53,5 %, а уровень AMPK-активирующего эффекта — от 57,6 до 72,8 %. Среди изученных гидробромидов 1-диалкиламиноалкил-3-бифенил-2-иминобензимидазолина максимальный ингибирующий эффект в отношении PTP1B выявлен у соединения AZH-135, что может быть обусловлено наличием пиперидиноэтильного заместителя в его структуре. У соединений с менее выраженным PTP1B-ингибирующим действием снижение данного вида ак-

тивности наблюдалось при появлении в положении N^1 диэтиламиноэтильного (AZH-134), морфолиноэтильного (AZH-133) или пирролидиноэтильного (AZH-136) радикалов. Также все изученные производные 2-иминобензимидазолина характеризовались умеренным уровнем AMPK-активирующей активности.

Выводы. Из изученных гидробромидов 1-диалкиламиноалкил-3-бифенил-2-иминобензимидазолина наиболее выраженный PTP1B-ингибирующий и AMPK-активирующий эффекты выявлены у соединения, содержащего пиперидиноэтильный радикал, также немного меньшая активность обнаружена у веществ, содержащих диэтиламиноэтильный, морфолиноэтильный и пирролидиноэтильный заместители. Таким образом, полученные данные расширяют представление о направлениях дальнейшего синтеза и свидетельствуют о необходимости оптимизации имеющихся структур для получения веществ с высокой антидиабетической активностью.

Оценка репродуктивной токсичности магневитола

Бугаева Л. И., Спасов А. А., Лебедева С. А., Кузубова Е. А., Денисова Т. Д., Коржова Т. М., Гетманенко А. Ю., Мальцев М. В., Лаврова Е. Б.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, li_bugaeva@mail.ru

Актуальность исследования. Новый отечественный магнесодержащий препарат «Магневитол» (магния L –аспарагината с витамином B6) разрабатываемый фармакологами ВолгГМУ, ВМНЦ и ЗАО «Биомид» относится к разряду малотоксичных и высокой степенью биодоступности (что, вероятно, обусловлено наличием L-стереоизомера аспарагиновой кислоты в его составе). В настоящее время, для решения вопроса о перспективности внедрения препарата в клиническую практику, проводятся доклинические фармакотоксикологические исследования.

Целью настоящего исследования явилось доклиническое изучение репродуктивной токсичности готовой лекарственной формы (ГЛФ) Магневитола.

Материалы и методы. Исследование выполнялось на половозрелых крысах самках 3х мес. возраста, прошедших 2х недельный карантин после доставки из питомника ГП НИИГТиП МЗ РФ г.+Волгограда, и в соответствии с Принципами надлежащей лабораторной практики (ГОСТ Р-53434–2009) и «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012). В проводимых исследованиях изучали влияние Магневитола в дозах 70 (терапевтическая доза) — 1-я опытная группа и 700 мг/кг (токсическая) — 2-я опытная группа на генеративную функцию самок (1 этап) и на процессы органогенеза (2 этап). Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel. О достоверности изменений судили по *t*-критерию Стьюдента. Результаты исследований и обсуждение. Из проведенных исследований выявлено, что готовая лекарственная форма Магневитола не оказывает повреждающего влияния на репродуктивную функцию крыс самок. В исследованиях на 1-м этапе, отмечено, что под действием Магневитола в дозах 70 и 700 мг/ в эстральном цикле у самок дозозависимо повышалась частота встречаемости фаз эструс (на 7,3 и 48,8 %, соответственно) и метаэструс (на 33 % и в 4 раза, соответственно), но снижалась частота встречаемости фазы диэструс (на 16,7 и 38,5 %, соответственно). Половое поведение — не изменялось у самок в 1-й опытной группе, но несколько снижалось — во 2-й опытной группе группе. При этом у самок крыс не зависимо от вводимой дозы препарата процессы оплодотворяемости и развитие продуктов зачатия не повреждались.

По результатам исследований 2го этапа установлено, что Магневитол, при введении беременным крысам самкам в период органогенеза не оказывал эмбриотоксического и тератогенного влияния на развитие плодов, регистрируемых в антенатальный период. Одновременно, у беременных самок крыс под действием препарата не обнаруживалось изменений в индексах зачатия и плодовитости, процессах органогенеза и фетогенеза. При этом у плодов крыс от самок крыс, получавших токсическую дозу препарата, выявлялись тенденции снижения краниокаудальных размеров и оссифицированных точек скелета в грудине.

В постнатальных исследованиях второго этапа обнаружено, что введение крысам самкам препарата Магневитол в дозе 700 мг/кг с 6-го по 21 дни беременности не оказывало негативного влияния на развитие потомства крыс в онтогенезе. В постнатальный период у этих потомств крыс изменений в физическом развитии не обнаружено: прирост массы тела, сроки физического созревания, формирование сенсорно двигательных рефлексов, мышечной силы, поведенческой активности, способности к обучению и памяти не различались с контролем.

Выводы. Препарат Магневитол при внутрижелудочном введении в дозах 70 и 700 мг/кг не оказывает токсического влияния на процессы репродукции крыс самок: не повреждает оплодотворяемость и развитие продуктов зачатия; а также не повреждает процессы органогенеза, регистрируемых в антенатальный и постнатальный период развития потомства.

Изучение физико-химических и технологических характеристик фармацевтической субстанции ГСБ-106 с антидепрессивной активностью

Буева В. В., Блынская Е. В., Алексеев К. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, vikabueva@yandex.ru

Актуальность. В связи с политикой импортозамещения возникает необходимость разработки новых отечественных лекарственных препаратов, в частности антидепрессантов.

В отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» под руководством чл.-корр. РАН Т. А. Гудашевой синтезирован представитель низкомолекулярных миметиков BDNF — ГСБ-106; под руководством академика РАН С. Б. Середенина исследованы его нейропсихотропные свойства. В отличие от моноаминергических антидепрессантов, фармацевтическая субстанция (ФС) ГСБ-106 действует непосредственно на тирозинкиназные рецепторы нейротрофина BDNF, поддерживающего выживаемость, рост, дифференцировку нейронов и синаптическую пластичность, что способствует нормализации показателей высшей нервной деятельности, нарушенных при депрессии [1]. Кроме того, ФС ГСБ-106 обладает низкой общей токсичностью (LD_{50} более 3500 мг/кг). В совокупности эти данные делают актуальным изучение физико-химических и технологических свойств ФС ГСБ-106.

Цель. Изучение физико-химических и технологических характеристик ФС ГСБ-106.

Материалы и методы. Объект исследования — ФС гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) (ГСБ-106).

Распределение частиц по размеру устанавливалось методом лазерной дифракции с использованием анализатора Sympatec HELOS/KR & RODOS.

Технологические характеристики ФС ГСБ-106 изучали согласно стандартным методикам, описанным в Государственной Фармакопее XIII издания. Определение внешнего вида ФС ГСБ-106 проводили визуально. Определение потери в массе при высушивании (ОФС.1.2.1.0010.15) проводили на влагомере Sartorius MA-35, оценку степени сыпучести (ОФС.1.4.2.0016.15) — на тестере определения сыпучести ERWEKA GTB с помощью угломера и на тестере насыпной плотности ERWEKA SVM. В качестве альтернативного метода оценки сыпучести использовался индекс Carr's и коэффициент Hausner (USP) [2, 3].

Результаты и их обсуждение. ФС ГСБ-106 представляет собой белый или почти белый порошок, легко растворимый в воде и практически не растворимый в 96 % этаноле. Размеры частиц распределяются от 4,5 до 435 мкм при среднем диаметре частиц 60,65 мкм.

Потеря в массе при высушивании составила 5,05 ± 0,2 %; сыпучесть — 0,0 ± 0,00 г/с; угол естественного откоса — 68 °; насыпная плотность до уплотнения — 0,329 ± 0,004 г/мл, после уплотнения — 0,578 ± 0,007 г/мл; индекс Carr's — 43,08 %; коэффициент Hausner — 1,757.

Потеря в массе при высушивании не должна превышать 5 %. Исходя из полученных данных, можно предположить, что ФС гигроскопична. При значениях угла естественного откоса более 66°, индекса Carr's — более 32 % и коэффициента Hausner более 1,6, степень сыпучести порошков характеризуется как очень плохая.

Выводы. Проведены исследования по изучению физико-химических и технологических характеристик ФС ГСБ-106.

Литература

1. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106 / С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Т. А. Гудашева, Т. Л. Гарибова, Г. М. Молодавкин, С. А. Литвинова, О. А. Елизарова, В. И. Посева // Acta Naturae. 2013. Т. 5, № 4 (19). С. 116 – 120.
2. Abdullah E. C., Geldart D. The use of bulk density measurements as flowability indicators // Powder Technol. 1999. № 102. P. 151 – 165.
3. Carr R. L. Evaluating flow properties of solids // Chem Eng. 1965. № 72. P. 163 – 168.

Оценка содержания схизандрина а и адаптогенная активность спиртовых извлечений из плодов и листьев лимонника китайского

[1]Бузлама А. В., [1]Гудкова А. А., [1]Добрина Ю. В., [1]Сливкин А. И., [2]Чернов Ю. Н.

[1] *Воронежский государственный университет;*
[2] *Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, buzlamaa@yandex.ru*

Актуальность. Лимонник китайский (*Schizandra chinensis*) (ЛК) — один из самых известных фитоадаптогенов, для производства настойки используют плоды и семена лимонника, остальные части растения не являются официнальными [1].

Цель — оценка содержания схизандрина А и изучение адаптогенной активности настойки листьев ЛК.

Материалы и методы. Использованы плоды и листья ЛК, заготовленные в Воронежской области от культивируемого растения. Для определения содержания лигнанов методом ВЭЖХ готовили спиртовое извлечение (1:10, экстрагент спирт этиловый 90 %) из листьев ЛК, пропускали через мембранный фильтр (Agilent, Nylon 0.45 μm) с диаметром пор 0,45 мкм. Условия хроматографирования: колонка Zorbax Extend-C18 (Rapid Resolution HT 2.1 × 50 мм; 1.8 мкм) в комплексе Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, CA, USA). Подвижная фаза: ацетонитрил (А) – вода (В) + 0,1 % муравьиной кислоты. Температура термостата колонок 25 °С. Объём ижектируемой пробы 0,5 мкл. Скорость 0,4 мл/мин. Детектор Agilent 6230 TOF LC/MS (времяпролётный, ионизация — электроспрей); небулайзер (N_2) 20 psig; газ-осушитель (N_2), 6 мл/мин, 320 °С; шкала определяемых масс 50 – 3200 m/z. Стандартный образец — схизандрин А (SMB00368 Sigma, ≥98 % (HPLC)). Настойку из листьев ЛК (1:5) получали методом перколяции, экстрагент — спирт этиловый 90 %, стандартизация согласно ОФС.1.4.1.0019.15 Настойки [2]. Доклинические исследования проведены на белых аутбредных конвенциональных мышах (n = 66, масса 20 – 28 г) и крысах (n = 31, 210 – 280 г). Модели: «тест принудительное плавание», тест «рота-роад» и тест «эвристические решения» [3]. Настойку плодов и листьев ЛК вводили перорально в дозе 1 мг/кг, что эквивалентно максимальной суточной дозе для человека.

Результаты и их обсуждение. Содержание схизандрина А в спиртовых извлечениях из плодов и листьев ЛК — 0,08 % и 0,02 % соответственно. Настойка листьев ЛК однократно перорально малоэффективна при экстремальной краткосрочной нагрузке (тест «принудительное плавание»). При применении настойки листьев ЛК в течении 5 дней выявлено снижение затрат времени на нахождение решения на 31,4 % и повышение скорости психомоторных реакций в 3 раза (тест «эвристические решения»), что превосходит эффективность настойки плодов ЛК. Настойка листьев ЛК при однократном применении повышает на 18,0 % продолжительность выполнения нагрузки и количество животных с высокой степенью выносливости на 18,7 % (тест «рота-роуд»), что сопоставимо с действием настойки плодов ЛК.

Выводы. 1. Содержание схизандрина А в спиртовых извлечениях из листьев ЛК количественно сопоставимо с его содержанием в плодах ЛК. 2. Настойка листьев ЛК в дозе 1 мг/кг перорально повышает скорость психомоторных реакций в 3 раза (тест «эвристические решения»), повышает продолжительность выполнения нагрузки и количество животных с высокой степенью выносливости на 18 % (тест «рота-роуд»), что превосходит или сопоставимо по эффективности с действием настойки плодов ЛК.

Литература

1. Косман В. М. Фармакокинетика лигнанов лимонника китайского/ В. М. Косман и [др] // Журнал Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — № 4. — 2015. — С. 3 – 21.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. — 13 изд-е. — Москва, 2015. — Т. 2. — 1004 С.
3. Доклинические исследования лекарственных веществ: учебное пособие /А. В. Бузлама, В. А. Николаевский, Ю. Н. Чернов, А. И. Сливкин; под ред. А. А. Свистунова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 383 С.

Повышение статокинетической устойчивости человека методом электротранквилизации ЦНС в сочетании с кортексином

Буйнов Л. Г., Бузник Г. В., Шабанов П. Д.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Одной из причин снижения уровня профессиональной работоспособности человека при передвижении является несоответствие между чрезмерным воздействием динамических факторов и ограниченными возможностями функциональной системы статокинетической устойчивости. Обусловлено это тем, что влияние на организм статокинетических нагрузок вызывает возникновение сенсорных, вегетативных и соматических реакций, продолжительность и степень выраженности которых негативно сказывается на самочувствии и функциональном состоянии, количестве ошибочных действий и качестве управления транспортным средством.

Целью работы было исследование эффективности сочетанного применения электротранквилизации ЦНС (ЭТ ЦНС) и пептидного биорегулятора кортексина для повышения уровня статокинетической устойчивости человека.

Методы. Вестибулярная устойчивость оценивалась при помощи пробы непрерывной кумуляции ускорений кориолиса (НКУК). По степени переносимости пробы НКУК, а также характеру проявления и степени выраженности сенсорных, вегетативных и соматических реакций, все обследуемые (82 здоровых добровольца, мужчины 19 – 25 лет) были разделены на 3 группы: 1) лица с низкой статокинетической устойчивостью (переносимость НКУК менее 2-х минут), 2) лица со средней устойчивостью (НКУК от 2-х до 5-ти минут) и 3) лица с высокой статокинетической устойчивостью (переносимость пробы НКУК более 5-ти минут). В наших исследованиях принимали участие только испытуемые, вошедшие в 1-ую группу. ЭТ ЦНС проводили при помощи аппарата «ЛЕНАР» через электроды, накладываемые на голову (на лбу — раздвоенный катод, на основание сосцевидных отростков — раздвоенный анод). Уровень дополнительной постоянной составляющей устанавливался до появления у испытуемого легкого покалывания под электродами, которая через 15 – 20 мин плавно устранялась. Отжималась кнопка «скважность переменная». Устанавливалась частота 200 – 300 Гц, длительность 0,2 мс. Ручкой «напряжение» постепенно увеличивалось напряжение до появления у испытуемого покалывания под электродами. Продолжительность сеанса ЭТ ЦНС составляла 45 минут. Пептидный биорегулятор кортексин испытуемые экспериментальной группы получали два раза в день, интраназально по 0,5 мг в течение 5 дней. Испытуемые контрольной группы получали плацебо сеансы ЭТ ЦНС и интраназально дистиллированную воду.

Результаты. Сочетанное применение ЭТ ЦНС и кортексина улучшало переносимость пробы НКУК, увеличивая время переносимости статокинетических воздействий и одновременно уменьшая степень выраженности сенсорного, вегетативного и соматического компонентов статокинетических реакций у испытуемых. Так, у испытуемых в сравнении с исходными показателями на 75,1 % ($p < 0,05$) увеличился показатель времени переносимости пробы НКУК и на 37,7 % ($p < 0,05$) показатель времени устойчивого равновесия в тесте Н. А. Бондаревского. При этом отмечали уменьшение степени выраженности неприятных ощущений, возникающих вследствие статокинетических воздействий: чувство жара — на 60,0 % ($p < 0,05$), чувство тяжести в голове — на 63,6 % ($p < 0,05$), ощущение головокружения — на 55,6 % ($p < 0,05$), дискомфорта в желудке — на 60,0 % ($p < 0,05$). Степень выраженности гиперсаливации уменьшилась на 64,7 % ($p < 0,05$), степень выраженности гипергидроза на 53,8 % ($p < 0,05$). Также уменьшились степень выраженности защитных движений на 57,1 % ($p < 0,05$) и время продол-

жительности поствращательного нистагма на 34,1 % ($p < 0,05$). У испытуемых контрольной группы ни по одному из изучаемых показателей достоверно значимых различий до и после исследований не установлено. Изучение продолжительности сохранения достигнутого противоукачивающего эффекта показало, что наибольшее значение времени переносимости пробы НКУК у испытуемых экспериментальной группы отмечается сразу после курсового применения ЭТ ЦНС в сочетании с кортексином. После этого достигнутый уровень статокинетической устойчивости начинает постепенно снижаться. И примерно к концу 3-го месяца возвращается к исходному уровню, что целесообразно учитывать при долгосрочном планировании деятельности человека, связанной с активным перемещением в пространстве.

Заключение. На основании представленных данных можно заключить об улучшении переносимости статокинетических воздействий испытуемыми с помощью ЭТ ЦНС в сочетании с кортексином, которые сохраняются до 3 мес. после курсового приема кортексина.

Доклинические исследования лекарственного средства пролонгированного действия на основе рекомбинантного аналога интерферона альфа для лечения вирусных заболеваний

[1]Булушова Н. В.,[1]Чеперегин С. Э., [1]Рябиченко В. В., [1]Жученко М. А., [1]Котлова Е. К., [1]Санникова Е. П., [1]Залунин И. А., [1]Яроцкий С. В., [1]Козлов Д. Г., [2]Ржевский Д. И., [2]Мурашев А. Н.

[1] *НИЦ «Курчатовский институт» — ГосНИИгенетика;*
[2] *Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва*

Актуальность. Стандартный интерферон-альфа-2 (ИФН) и его ПЭГ-производные, обладающие пролонгированным действием, характеризуются мощной иммуномодулирующей активностью и составляют основу многих известных и широко применяемых противовирусных препаратов. Однако высокая стоимость современных ПЭГ-ИФН ограничивает их применение. В этой связи актуальным вопросом для нашей страны являлась разработка современного производного ИФН, обладающего пролонгированным действием и при этом доступного по цене, для частичного замещения на рынке стандартного интерферона и дорогостоящих ПЭГ-ИФН.

Цель. Целью проекта была разработка и доклинические исследования производного ИФН, обладающего следующими ключевыми характеристиками:

– специфическая активность — как у рекомбинантного интерферона α2b;

– продолжительность действия — в 3 – 4 раза дольше, чем у интерферона α2b;

– себестоимость — как у рекомбинантного интерферона α2b;

– способ получения — патенточистая рекомбинантная технология.

Материалы и методы. ЛС Глиферон разработали на основе модифицированного интерферона альфа-2b человека, названного Глиферон 100. Глиферон 100 включает зрелый ИФН, к N-концевому остатку которого присоединен полипептид $Ser(Gly_4Ser)_{20}$ размером 101 аминокислотный остаток. Структурная неупорядоченность присоединенного полипептида приводит к увеличению гидродинамического объема молекул Глиферона 100, что опосредует эффекты подкожного депонирования и замедления выведения белка из плазмы крови и обеспечивает увеличение времени действия препарата по сравнению с немодифицированным ИФН. Глиферон 100 получали в процессе биосинтеза и секреции в клетках пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Препаратом сравнения в ходе доклинических исследований служила зарегистрированная на территории РФ субстанция безметионинового интерферона «Альтевир» (ООО «Фармапарк»).

Результаты и обсуждение.

– Сконструирован штамм-продуцент Глиферона 100. Штамм депонирован в коллекции ВКПМ и защищен патентом РФ № 2515913;

– Уровень биосинтеза Глиферона 100 в ходе ферментации составил около 200 мг/л за 36 – 39 ч. (при необходимости можно увеличить до 600 – 1000 мг/л);

– Регламент получения высокоочищенной ФС включает стадию ВЭЖХ. Выход очищенной ФС составляет около 50 % при чистоте не менее 97 %;

– ГЛФ Глиферона разработана в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций. Однократная доза Глиферона равна 3 млн. МЕ;

Доклинические исследования Глиферона проведены на базе Лаборатория биологических испытаний ФИБХ РАН по стандарту GLP. Они показали, что:

1. основные фармакокинетические показатели Глиферона в 3 – 4 раза превосходили показатели стандартного ИФН. Фармакокинетика обладала линейностью, кумулятивных свойств не выявлено, биодоступность при п/к введении кроликам составила 60 %.

2. специфическая активность Глиферона равна $1,3 \cdot 10^8$ МЕ/мг, молярная активность составляет около 90 % от активности стандартного ИФН, что значительно выше показателей препаратов ПЭГ-ИФН;

3. в диапазоне терапевтических доз Глиферон является безопасным при однократном и многократном подкожном введении, не обладает аллергенным и канцерогенным потенциалом, показывает сравнимую с ИФН иммуногенность;

4. предполагаемая периодичность применения Глиферона при клиническом использовании может составлять 1 раз в 4 дня;

5. препарат может быть рекомендован для регистрации и проведения клинических исследований (проект разработан).

Таурепар и церебролизин в терапии компрессионной травмы спинного мозга в эксперименте

Бульон В. В., Селина Е. Н., Кузнецова Н. Н.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, vbulion@mail.ru

Травматическое повреждение спинного мозга (СМ) является одним из тяжелых заболеваний ЦНС. Известно, что повреждение ткани СМ не ограничивается областью действия травматической силы, а приводит к образованию большего очага повреждения, чем начальная травма. Ключевым механизмом, запускающим этот процесс, является ишемия, которая приводит к повреждению и гибели нервных клеток. В связи с этим актуален поиск препаратов, оказывающих непосредственную защиту нейронов и проводящих путей СМ, а также предотвращающих вторичные ишемические повреждения этих структур.

Целью настоящей работы было изучение терапевтического эффекта таурепара, проявляющего выраженные антигипоксические, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства, при компрессионной травме СМ. В качестве препарата сравнения использовали церебролизин.

Материалы и методы. Опыты выполнены на беспородных белых крысах-самцах. Компрессионное повреждение спинного мозга моделировали разработанным нами методом. Компрессию воспроизводили на нижнегрудном уровне ($Th_{10} – Th_{11}$), не повреждая твердую мозговую оболочку, в течение 1 минуты. Таурепар (25 мг/кг) или церебролизин (1 мл/кг) вводили внутрибрюшинно: первый раз через 30 мин после окончания повреждающего действия, в дальнейшем таурепар вводили дважды в течение суток, а церебролизин — один раз в сутки. Контрольным крысам вводили физиологический раствор. Лечебный эффект исследуемых препаратов определяли в динамике — через 1, 3, 7 и 14 сутки с момента нанесения травмы. Оценивали влияние препаратов на энергетический обмен, ПОЛ и активность антиоксидантной системы (АОС), а также на степень нарушения двигательной функции задних конечностей у животных по 4-х-бальной шкале.

Результаты исследования показали, что компрессионное повреждение СМ приводило к параплегии задних конечностей (4 балла) и гибели 100 % животных на 10 сутки после травмы. У крыс этой группы уже через сутки после нанесения травмы наблюдалось увеличение концентрации лактата на 230 % и снижение содержания пирувата на 69 % в ликворе, что свидетельствует о нарушении энергетического обмена в СМ. Отмеченные изменения сопровождались активацией ПОЛ и угнетением активности АОС в травмированном спинном мозге. Так концентрация малонового диальдегида увеличивалась на 78 %,

а количество восстановленного глутатиона и активность супероксддисмутазы уменьшались на 64 % и 61 % соответственно. Таурепар способствовал увеличению выживаемости крыс до 53 % к 14 суткам терапии, при этом степень неврологического нарушения снижалась с 4 до 1,4 балла. Препарат нормализовал нарушенный энергетический обмен, снижал интенсивность ПОЛ и восстанавливал активность АОС травмированного спинного мозга к 7 суткам терапии. Церебролизин менее эффективно, чем таурепар увеличивал выживаемость крыс (41 % к 14 суткам терапии). Церебролизин улучшал динамику восстановления нарушенной двигательной функции задних конечностей, но несколько хуже, чем таурепар. Так степень неврологического нарушения снижалась к 14 суткам терапии до 1,7 баллов. По воздействию на энергетический обмен, ПОЛ и АОС церебролизин также уступал таурепару, нормализуя изученные показатели метаболизма к 14 суткам терапии.

Выводы. Таурепар проявляет выраженные нейропротективные свойства при компрессионной травме спинного мозга. Он стабилизирует процессы энергообразования, снижает интенсивность ПОЛ и реактивирует АОС в травмированном спинном мозге. Таурепар восстанавливает нарушенную двигательную функцию задних конечностей и значительно снижает летальность животных. Терапевтический эффект таурепара превышал таковой у церебролизина.

Разработка модели псориаза у крыс линии Wistar

[1]Бурда С. Ю., [2]Сарычева М. В., [2]Анпилова А. Э., [2]Бурда Ю. Е., [2]Надеждин С. В., [2]Покровский М. В., [2]Куликовский В. Ф.

[1] *Курский государственный медицинский университет;*
[2] *Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Курск, Белгород, dr.sarycheva@mail.ru*

Для подтверждения эффективности новых лекарственных препаратов или биомедицинских клеточных продуктов необходимо исследование на модели заболевания у нескольких видов животных. Однако выясняется, что перечень моделей кожных болезней сильно ограничен: контактно-аллергический и атопический дерматит у мышей, крыс, морских свинок, а также некоторое количество других моделей, разработанных на генетически модифицированных животных, мало доступных отечественным исследователям (L. S. Chanetal, 2004; T. Zolneret al., 2005). Что касается существующих моделей псориаза, использовали преимущественно трансгенные линии мышей (Hak-Ling Maet al., 2008), и лишь недавно разработана модель имихимод-индуцированного псориазиформного повреждения кожи у мышей линии BALB/c и C57BL/6 (L.v.d. Fitset al., 2009).

Целью настоящего исследования стала разработка модели псориазиформного поражения кожи у крыс линии Wistar. В качестве индуктора в начале исследования использовали 3 % суспензию имихимода в оливковом масле с добавлением 30 % ДМСО, которую наносили в количестве 200 мкл на предварительно депилированную кожу верхней половины спины. Уже на 2-е сут. развивалось воспаление, характеризовавшееся гиперемией, отеком кожи и появлением участков шелушения, а к 3-м суткам данная реакция достигала максимальной выраженности. При этом у части животных наряду с выраженной гиперемией и отеком отмечалось появление пустулезной сыпи с образованием серозно-гнойных корочек, развивались явления общей интоксикации. Из 15 животных (10 самцов и 5 самок, массой от 184 до 256 г.), наиболее выраженное воспаление развилось только в группе самцов, у 6 из 10 животных. В группе самок у 2 особей воспаление носило минимальный характер, с явлением легкой гиперемии кожи, без заметного отека и без шелушения, у остальных 3 самок развилось умеренное воспаление, без явлений общей интоксикации. В связи с этим было принято решение повторить исследование с 1 % суспензией имихимода в оливковом масле с 10 % ДМСО.

В опыт были включены 6 самцов и 6 самок, массой от 212 до 264 г. Признаки выраженного воспаления, но без образования пустул и гнойных корок, отмечались на 4 сут. В группе самцов явления гиперемии, умеренного отека и шелушения отмечены у всех животных, в группе самок у 2 животных признаков воспаления к 4-м сут. не было отмечено, у 2 животных оно носило минимальный характер, и у 2 его выраженность не отличалась от группы самцов. Значительных явлений общей интоксикации в обеих группах не выявлено. Псориазоподобные изменения кожи животных в зоне выраженного воспаления, с утолщением и разрыхлением эпидермиса, формированием внутрикожных полиморфноклеточных инфильтратов, усилением акантоза, были подтверждены гистологически. Таким образом, ежедневные аппликации 1 % суспензии имихимода в оливковом масле с добавлением 10 % ДМСО на кожу спины самцов у крыс линии Wistar приводят к стабильно воспроизводимому развитию псориазиформного воспаления.

Финансирование исследования: Средства НИУ «БелГУ», инициативное исследование.

Перспективы развития фармакоэпидемиологии на основе использования методов анализа больших данных (BIG DATA)

Бурыкин И. М., Хафизьянова Р. Х., Алеева Г. Н.

Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, pharmdoc@ya.ru

Актуальность. За последние несколько десятков лет в системе здравоохранения за счет внедрения информационных технологий появилась возможность накопления значительных массивов информации. Методология анализа, основанная на извлечении выборки из генеральной совокупности и проверке статистических гипотез устарела и не позволяет эффективно выявлять закономерности. В тоже время изучение потребления лекарственных препаратов (ЛП) с использование фармакоэпидемиологических методов позволит рационализировать их потребление.

Цель. Обосновать методы анализа фармакоэпидемиологических показателей на основе использования больших данных (big data).

Материалы и методы. Для изучения были выбраны данные по отпуску лекарственных препаратов за 2013 – 2015 годы по трем районам Республики Татарстан. Для анализа данных и извлечения сводной информации были написаны программы с использованием языка Python 3.6. Всего нами было разработано более 20 компьютерных программ.

Первичные данные содержали информацию об отпуске ЛП в виде записей текстовых строк. Для преобразования в структурированные данные пригодные для анализа проводилась предобработка исходной информации на основе ETL (Extract, Transform, Load) подхода. Первичные данные в виде текста были очищены от лишней информации, извлечено название ЛП, проведена кодификация ЛП (АТХ код), проведен расчет суммарной выписанной дозы в мг и число выписанных DDD доз. ETL компонент был реализован на основе программ на языке Python 3.6.

Фармакоэпидемиологические методы были основаны на DDD методологии. Рассчитывались количество отпущенных DDD доз, объем потребления на одного жителя района или пациента, страдающего артериальной гипертензией или стенокардией. Фармакоэкономические оценки проводили только на основании прямых затрат на фармакотерапию. Иные затраты полагали эквивалентными и в расчётах не использовали.

Результаты и их обсуждение. Была выявлена эффективность использования OLAP системы для оценки приверженности пациентов к лечению. Потребление ЛП в различных районах Республики Татарстан было неоднозначно; различия достигали в 3,5 раза. Подобные отличия свидетельствуют о неравнозначности подходов к фармакотерапии больных в различных учреждениях здравоохранения. Врачи имеют различные приоритеты в назначении ЛП различных групп, что, по нашему мнению, свидетельствует о существовании стереотипов назначения врачами ЛП.

Было выявлено, что 25 % пациентов с артериальной гипертензией в исследуемых районах в 2013 году пришли на следующий прием через 90 и более дней и получали недостаточное количество ЛП.

В группу препаратов, на которые пришлось 80 % затрат, вошли 15 наименований ЛП. Выявлено, что от 0,6 % до 6,3 % затрат приходится на лекарственные препараты не показанные для лечения.

Выводы. Настоящее исследование позволило оценить возможности подходов на основе информационных систем для оценки рациональности и качества фармакотерапии. На текущий момент объем собираемых медицинских данных в Республике Татарстан значительный. Однако, степень анализа и по-

нимания информации недостаточна. Оценивать качество и эффективность каждого назначения затратно по времени и ресурсам. Показано, что результаты получаемые на основе анализа больших источников имеют меньшее количество искажений и ошибок.

Разработка новых гемостатических композиций для локальной остановки кровотечений

Бычичко Д. Ю., Лемперт А. Р., Кабак В. А., Логвинова Ю. С., Неведрова О. Е., Голубев Е. М., Широкова Т. И., Малыхина Л. С., Миронов М. С., Белозерская Г. Г.

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России, Москва, Nevedrova. O@blood.ru

Актуальность. Профилактика и остановка кровотечений имеют важнейшее значение в различных областях клинической медицины и других в связи с внедрением в медицинскую практику новых антикоагулянтов, а также лекарств, обладающих, наряду с терапевтическими эффектами, гепатотоксическим действием. Развитие военной науки и техники неизбежно сопровождается появлением новых видов поражений, усилением тяжести патологического процесса и геморрагических осложнений. В этих условиях особую роль играет разработка гемостатических средств для оказания помощи в условиях боевых действий и в медицине катастроф.

Цель. Провести сравнительное исследование влияния веществ различной химической структуры на локальную остановку кровотечений.

Материалы и методы. Эксперименты по изучению гемостатической активности (ГА) всех образцов проводили на лабораторных животных по методике, описанной в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» Часть первая.-М.: Гриф иК, 2012, стр. 453 – 479. Основным критерием оценки эффективности ГА новых композиций являлись показатели времени остановки кровотечения, объёма кровопотери и темпа кровотечения. ГА по времени остановки кровотечения (ВОК) определяли по формуле: $ГА_t = (1 - t_2/t_1) \cdot 100\ \%$, где t_2 — ВОК при наложении образца (с), t_1 — ВОК при наложении контроля (с). ГА по объёму кровопотери определяли по формуле: $ГА_V = (1 - V_2/V_1) \cdot 100\ \%$, где V_2 — объём кровопотери при наложении образца (мл), V_1 — объём кровопотери при наложении контроля (мл).

Результаты и их обсуждение. Начальным этапом нашей работы явилось изучение оптимального технологического процесса получения композиционных материалов в форме губки на основе полимерных соединений из альгината натрия, хитозана и нановолокон целлюлозы. Далее мы провели исследования ГА различных соединений, введенных в состав полимеров. Доказано, что лучшей ГА обладали губки, в состав которых вводили тромбин (ООО «Технология-Стандарт») и фибрин-мономер (ООО «Технология-Стандарт»). Добавление тромбина в губку на основе альгината натрия приводило к увеличению ГА в 3,7 раза, время кровотечения снижалось в 2,2 раза, объём кровопотери — в 6,4 раза по сравнению с контролем. Добавление раствора фибрин-мономера в губку на основе альгината натрия приводило к уменьшению времени остановки кровотечения в 6,0 раз, объём кровопотери снижался в 4,0 раза по сравнению с контролем. Введение тромбина в состав губки на основе хитозана приводило к увеличению ГА в 6,8 раз, объём кровопотери снижался в 7,0 раз по сравнению с контролем. Изучение различных образцов покрытий на основе нановолокон целлюлозы показало, что все образцы обладали высокой ГА, которая составляла от 60,10 % ± 9,02 % до 89,91 % ± 13,49 %. Добавление в структуру губки на основе альгината натрия и хитозана солей железа приводило к снижению времени остановки кровотечения в 3,0 раза. Введения в раствор альгината натрия или хитозана природного цеолита снижало объём кровопотери в 2,0 раза. Изучение образцов солей металлов полиакриловой кислоты (ПАК) (литий, натрий, калий, рубидий, цезий, золото) показало, что у всех образцов с увеличением дозы с 1 % до 10 % снижалось время остановки кровотечения с 294 ± 8 с до 60 ± 3 с, при этом образовывалась стойкая гомогенная плёнка, закрывающая всю раневую поверхность.

Выводы. Таким образом, в эксперименте на животных был подтверждён высокий гемостатический эффект новых композиций на основе альгината натрия, хитозана, целлюлозы и соединений неполных металлических солей ПАК.

Фармакологическая безопасность лекарственных средств: оценка фототоксических эффектов *in vivo*

Вавилова В. А., Шекунова Е. В., Кашкин В. А., Макарова М. Н., Макаров В. Г.

ЗАО «Институт экспериментальной фармакологии», Ленинградская обл., Кузьмоловский, vavilova.va@doclinika.ru

Актуальность. В настоящее время, фототоксическое действие необходимо оценивать для всех лекарственных и косметических средств, которые поглощают UVB и UVA или видимый свет в диапазоне от 290 до 700 нм. Для оценки фототоксичности применяют как *in vitro*, так и *in vivo* методы. Для исследований *in vitro* разработаны рекомендации, но для *in vivo* исследований на сегодняшний день каких-либо общепринятых протоколов не существует.

Цель. Разработка экономически целесообразного и информативного метода для оценки фототоксичности препаратов *in vivo*, с использованием аутбредных крыс.

Материалы и методы. Исследование проведено на самцах аутбредных крыс, полученных из питомника НПО «Дом Фармации» (Россия). В исследовании использовались лекарственные препараты, потенциально способные вызывать фототоксические реакции при клиническом применении: тетрациклин (таблетки); кеторолак (гель для наружного применения, 2 %); найз (гель для наружного применения, 1 %); кетопрофен (гель для наружного применения, 5 %). Препараты применяли как однократно, так и многократно, внутрижелудочно (тетрациклин) и накожно (гели) в дозах, соответствующих терапевтическим и превышающих их в 2 – 5 раз. Всем животным перед началом эксперимента выбривали участок кожи на спине размером 2 х 3 см, который в дальнейшем подвергался облучению. Предварительно наркотизированные животные были размещены под источником УФ излучения на расстоянии 5 см (облучатель ультрафиолетовый ОУФК-03) через 1 ч после последнего введения/нанесения препаратов. Время экспозиции составило 360 минут и 120 минут, что было достаточным для получения дозы 15 Дж/см^2 и 5 Дж/см^2, соответственно. Кожную реакцию оценивали через 30 мин и 24 часа после облучения и далее ежедневно на протяжении 2-х недель по наличию эритемы, отека и других повреждений кожного покрова.

Результаты и их обсуждение. При однократном введении тетрациклина в дозах, превышающих терапевтические, и интенсивности облучении — 15 Дж/см^2 у крыс на 3-и сутки после облучения наблюдались изменения кожного покрова (эритема, отек и трещины). К 7-му дню у некоторых крыс появилось изъязвление кожного покрова. К 11-му дню наблюдалось восстановление нормальной структуры кожных покровов. При однократном накожном нанесении препаратов в дозах, превышающих терапевтические в 2 – 5 раз, патологические изменения проявлялись при меньшей интенсивности облучения — 5 Дж/см^2. При нанесении кеторолака у крыс отмечали эритему и незначительный отек, к 4 – 7-му дню — появление изъязвлений. У животных, которым однократно наносили кетопрофен и найз, развивались эритема и незначительный отек. При многократном введении/нанесении исследованных препаратов картина патологических изменений кожных покровов усугублялась. У некоторых крыс со 2 – 4 дня образовались гематомы с трещинами кожи или язвами. Фототоксические реакции появлялись при нанесении препаратов не только в дозах, превышающих терапевтические, но и терапевтических, хотя в этих случаях степень поражений кожных покровов была незначительной. Во всех случаях к 11-му дню наблюдалось восстановление кожных покровов. Таким образом, степень выраженности патологических изменений зависела от дозы, схемы введения/нанесения препаратов и интенсивности излучения.

Выводы. Установлены оптимальные параметры, позволяющие оценивать фототоксические реакции *in vivo*: интенсивность излучения — для препаратов при однократном системном введении — 15 Дж/см^2, при однократном и многократном местном применении (накожном) — 5 Дж/см^2; рекомендуемая продолжительность наблюдения для оценки кожной реакции — не менее 7 дней.

Экспериментальное обоснование фармакологической профилактики цереброваскулярных нарушений в условиях моделирования общей широкополосной вибрации с помощью донепезила и бетагистина

Вайман Ю. Ю.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», медицинская академия им. С. И. Георгиевского, кафедра фармакологии, yulia.shs@mail.ru

Актуальность. Вибрационная болезнь занимает одно из ведущих мест среди профессиональных заболеваний. По способу действия на организм человека различают местную вибрацию, оказывающую действие преимущественно на опорно-двигательный аппарат, и общую вибрацию, оказывающую действие на весь организм через опорные поверхности. В нашей работе разработан новый подход к фармакологической профилактике и коррекции цереброваскулярных нарушений при действии общей широкополосной вибрации, основанный на изучении средств нейротропного действия, способных восстанавливать нервную регуляцию кровообращения, оказывать вестибулопротекторный эффект без угнетения центральной нервной системы, а также церебропротекторный эффект.

Первый препарат — центральный ингибитор холинестеразы донепезил исследовался в дозе 1 мг/кг в виде таблеток «Альмер» фирмы «Actavis» по 0,005 и 0,01. Второй препарат — центральный блокатор гистаминовых Н3-рецепторов бетагистин исследовался в дозе 2 мг/кг в виде таблеток «Вестибо» фирмы «Actavis» по 0,008, 0,016 и 0,024.

Цель исследования — обосновать целесообразность применения донепезила и бетагистина для профилактики нарушений мозгового кровообращения в условиях общей широкополосной вибрации (ОШВ).

Материалы и методы. В условиях моделирования действия общей широкополосной вибрации с помощью аттестованного вибростенда, разработанного на кафедре, проведено 58 экспериментов на 24 ненаркотизированных кроликах породы шиншилла, из них хронические эксперименты на 16 кроликах с вживленными в мозг электродами, острые — на 8 кроликах. Изучались объемная скорость локального мозгового кровотока, реактивность мозговых сосудов, напряжения кислорода в тканях (pO2) и водно-электролитного баланса к коре больших полушарий, таламусе и гипоталамусе электрофизиологическими методами измерения водородного клиренса, напряжения кислорода, электроимпедансометрии, а также гистологические изменения в этих структурах методом световой микроскопии.

Результаты и их обсуждение. По данным наших исследований, бетагистин лучше донепезила предупреждает изменения гемодинамики. Это проявляется преимущественным восстановлением тонуса артериол и абсолютным ускорением кровотока. Донепезил лучше устранял снижение напряжения кислорода в тканях коры, а бетагистин — гипоталамуса. Однако, бетагистин лучше восстанавливал окраску нейронов по Нисслю и уменьшал ответную глиальную реакцию. Бетагистин лучше донепезила предупреждает угнетение всех видов реактивности. По данным электроимпедансометрии и гистологических исследований, протекторное действие бетагистина было существенно больше, чем у донепезила в отношении всех видов отека. Противоотёчное действие изученных препаратов является следствием их гемодинамических и церебропротективных эффектов.

Выводы: 1. Впервые показана высокая эффективность донепезила и еще более высокая активность бетагистина в отношении указанных нарушений, что обусловлено более широким спектром действия последнего.

2. Донепезил и бетагистин перспективны для включения в комбинации и уже сейчас рекомендуются для клинических испытаний при нарушениях мозгового и периферического кровообращения при вибрационной болезни.

Изучение влияния архитектуры биспецифических блокаторов TNF на их функциональную активность

[1]Василенко Е. А., [1]Кувалдина К. А., [1]Горшкова Е. Н., [1,2]Мохонов В. В., [1,2]Недоспасов С. А., [1]Астраханцева И. В.

[1] *Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, ibbm@unn.ru;*

[2] *Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва, isinfo@eimb.ru*

Исследования последних лет показали, что фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF), экспрессируемый различными клетками организма, в частности, клетками миелоидного ряда, может усугублять развитие таких аутоагрессивных патологий, как ревматоидный артрит, но в то же время TNF из других клеточных источников может выполнять защитную роль. Поэтому системная блокировка этого цитокина часто осложняется тяжелыми побочными эффектами. Перспективным решением данной проблемы является селективная нейтрализация «патогенного» TNF, продуцируемого миелоидными клетками, за счет использования биспецифических агентов, узнающих и связывающих TNF на поверхности макрофагов. Так, ранее на базе VHH мозоленогих были созданы и испытаны биспецифические антитела MYSTI-1 и MYSTI-2, одновременно связывающие hTNF и F4/80 — поверхностный маркер макрофагов мыши (Efimov G. et. al., Proc. Natl. Acad, Sci USA, 2016). Данные антитела показали большую эффективность как *in vitro*, так и *in vivo* по сравнению с аналогичными системными блокаторами TNF. Открытым остается вопрос, влияет ли архитектура биспецифических антител на их функциональную активность. В частности, играет ли существенную роль перестановка узнающих последовательностей (VHH) в нейтрализации TNF.

Целью данной работы было создание «инвертированного» антитела MYSTI-2R, характеризующегося обратным порядком расположения последовательностей VHH по сравнению с исходным белком MYSTI-2 (при сохранении других структурных элементов неизменными), а также сравнительный анализ биологических свойств этой пары биспецифических антител *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы. Конструкция биспецифического антитела MYSTI-2R (anti-hTNF VHH – antiF4/80 VHH) была получена стандартными генно-инженерными методами. VHH домены размерами 136 а.о. (anti-hTNF VHH) и 126 а.о. (anti-F4/80 VHH) соединены «жестким» полипролиновым линкером (28 а.о.), как и в случае MYSTI-2. Для экспрессии биспецифических антител был использован штамм *Rosetta2 (DE3) pLysS E. coli*. Очистка белков была проведена методом металл-хелатной аффинной хроматографии. Сравнение функциональной способности антител блокировать активность TNF *in vitro* было изучено с помощью цитотоксического МТТ-теста на культуре клеток фибросаркомы мышей WEHI-164, чувствительной к этому цитокину. Анализ способности антител блокировать TNF *in vivo* проводили на гуманизированных по гену TNF мышах в модели летальной ЛПС/D-галактозамин-индуцированной гепатотоксичности.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования было выявлено, что антитело MYSTI-2R не только успешно связывается с hTNF, но и нейтрализует его цитотоксическое действие как *in vitro*, так и *in vivo*. При этом оба препарата показали близкие значения IC_{50} в эксперименте *in vitro*: IC_{50}MYSTI-2 = 35,2 нМ, IC_{50}MYSTI-2R = 57,9 нМ. В предварительных тестах *in vivo* антитело MYSTI-2R (1,5 мкг/г веса животного) проявляло по меньшей мере равную MYSTI-2 активность, обеспечивающую полную выживаемость мышей. В дальнейшем планируется провести более детальное исследование с уменьшением дозировок MYSTI-2 и MYSTI-2R.

Таким образом, можно предположить, что для данной группы биспецифических антител их архитектура, в частности перестановка VHH-доменов, не вносит существенных изменений в функциональную активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания (№ 20.6156.2017/9.10, № 20.6445.2017/9.10, № 20.6159.2017/9.10, № 01201363822).

Влияние аналогов циклопролилглицина на поведение мышей Balb/c в тестах «Вынужденное плавание» и «Закрытый крестообразный лабиринт»

Васильева Е. В., Абдуллина А. А., Колясникова К. Н., Салимов Р. М., Ковалёв Г. И.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, msvb2006@yandex.ru

Цикло-L-пролилглицин (ЦПГ) был синтезирован в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова в качестве аналога пирацетама, позднее обнаружилось, что он является метаболитом ноопепта, а также эндогенным веществом в мозге. В ходе исследований был изучен спектр фармакологической активности ЦПГ, который включает антиамнестическое, анксиолитическое, антидепрессивное, антигипоксическое и нейропротективное действие. Позднее были синтезированы структурные аналоги ЦПГ: цикло-L-пипеколилглицин (ГЗК-001), (S)-тетрагидро-2H-пирроло[1, 2-e]имидазол-1,3-дион (ГЗК-002), тетрагидроимидазо[1, 5-a]пиридин1,3[2H, 5H]дион (цикло-L-пипеколил-гидантоин (КЗ-39).

Целью данной работы стало оценить влияние аналогов ЦПГ в дозах 1 и 2 мг/кг/день в режиме двухнедельного введения на параметры поведения мышей BALB/c в тестах «Вынужденное плавание» (Порсолт) и «Закрытый крестообразный лабиринт (ЗКЛ)».

Материалы и методы. Исследования проводили на самцах мышей линии Balb/c массой 25 – 30 г. Животным посредством внутрибрюшинного (в/б) введения в течение двух недель один раз в сутки вводили физиологический раствор (контрольная группа) и исследуемые вещества, растворенные в физиологическом растворе (опытная группа), после чего поведение мышей исследовали в тестах. В тесте «Вынужденное плавание» основным показателем выраженности депрессивноподобного состояния является суммарная длительность эпизодов иммобилизации за время регистрации. В тесте «ЗКЛ» показателями эффективности исследовательского поведения (ноотропное действие) являются длина первого цикла патрулирования (F PtrN), а также число циклов патрулирования (PatrlN); тревожности — латентный период (F ChTm) и продолжительность первого визита в боковой отсек (F GITm); двигательной активности, а также интенсивности обследования новой среды — общее время пребывания животного в центральном (T ChTm) и боковых отсеках (T GITm).

Результаты. В тесте «Вынужденное плавание» ГЗК-001 в дозах 1 и 2 мг/кг/день снижал суммарную длительность иммобилизации на 26 % и 22 %, соответственно ($p < 0{,}05$, U-критерий Манна – Уитни); ГЗК-002 в дозах 1 и 2 мг/кг/день — на 33 % и 26 %, соответственно ($p < 0{,}05$, U-критерий Манна – Уитни). Достоверной разницы в активности доз 1 и 2 мг/кг/день в группах ГЗК-001 и ГЗК-002 не выявлено. КЗ-39 в обеих дозах не оказывал эффекта на время иммобилизации. В тесте «ЗКЛ» изучали влияние аналогов ЦПГ на поведение только в дозе 1 мг/кг/день, и ни один из исследуемых веществ при двухнедельном введении не изменял параметры эффективности исследовательского поведения, тревожности и двигательной активности, исключение составил ГЗК-002 в дозе 1 мг/кг/день, уменьшивший параметр T GITm на 32 % относительно контрольной группы. Последний факт может говорить о том, что обследование новой среды стало более интенсивным под влиянием вещества.

Выводы. 1. В тесте «Вынужденное плавание» при двухнедельном введении антидепрессивноподобную активность проявляют два аналога циклопролилглицина: ГЗК-001 и ГЗК-002 в дозах 1 и 2 мг/кг/день.

2. В тесте «Закрытый крестообразный лабиринт» аналоги циклопролилглицина (ГЗК-001, ГЗК-002, КЗ-39) при двухнедельном введении в дозе 1 мг/кг/день не влияют на эффективность исследовательского поведения, тревожность и двигательную активность.

Фармакологическая регуляция транскрипционных факторов

Вахитова Ю. В., Зайнуллина Л. Ф., Островская Р. У., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, juvv73@gmail.com

Актуальность. Транскрипционные факторы (ТФ) представляют собой важный класс биомишеней для разработки и изучения механизмов действия лекарственных средств. Регуляция функций транскрипционных факторов представляется эффективной фармакотерапевтической стратегией, поскольку на уровне транскрипционных факторов происходит интеграция различных сигнальных путей и селекция генов и/или групп генов, изменения транскрипции которых являются необходимым условием формирования соответствующего клеточного ответа. За исключением ядерных рецепторов, прямо взаимодействующих с лигандами, фармакологическое воздействие на другие классы ТФ осуществляется, как правило, опосредованно, путем влияния на транскрипцию, трансляцию, посттрансляционные модификации, ядерную транслокацию ТФ, его стабильность, транскрипционную активность, белок-белковые и ДНК-белковые взаимодействия [Hagenbuchner, Ausserlechner, 2016].

С целью изучения молекулярных механизмов нейротропного действия оригинальных лекарственных препаратов — ладастена и ноопепта с использованием двух разных подходов проведена оценка их влияния на активность ряда фармакологически значимых транскрипционных факторов.

Материалы и методы. Для идентификации транскрипционных факторов, регулирующих транскрипцию генов при действии ладастена *in vivo* (50 мг/кг, через 1 ч после *per os* введения препарата крысам), нами была проведена гибридизация с помощью коммерческого набора «TranSignal^{TM} Protein/DNA Arrays II» (Panomix Inc., США), позволяющего оценить изменения ДНК-связывающей активности 96 транскрипционных факторов одновременно. Клетки линии SH-SY5Y, транзиентно трансфецированные, репортерной люциферазной конструкцией, содержащей сайты связывания ТФ HIF-1, использовали для оценки действия ноопепта как на базальную, так и индуцированную миметиком гипоксии (дефероксамин) ДНК-связывающую активность HIF-1 *in vitro*.

Результаты и их обсуждение. Нами идентифицировано 7 ТФ, позитивно регулируемых ладастеном (CREB, ADR1, HFH-8, HBS/xbp1, Pax4, Pax2, SAA), и 9 ТФ, ДНК-связывающая активность которых ингибирована (Freac-4, FKHR, GATA-4, MEF-3, MT-Box, Nkx-2.5, PPARa, ZID, NPAS2). Не останавливаясь подробно на индивидуальных характеристиках того или иного ТФ, отметим, что значительная часть выявленных нами ТФ, ДНК-связывающая активность которых изменяется при действии ладастена, регулирует транскрипцию генов, кодирующих ферменты гликолиза, белки синаптических функций, цитопротекции и синаптической пластичности. Исследование молекулярных механизмов действия ноопепта показало, что препарат (100 мкМ, 24 ч) увеличивает базальную ДНК-связывающую активность HIF-1 на 50 %. В условиях стабилизации HIF-1, вызванной индуктором гипоксии дефероксамином (100 мкМ, 6 ч), ноопепт повышает ДНК-связывающую активности HIF-1 на 40 % по сравнению с соответствующим контролем. Установлено также увеличение уровня мРНК гена (на 20 %) и белка (на 30 %) HIF-1a и экспрессии генов, регулируемых HIF-1. Полученные данные свидетельствуют о способности ноопепта стабилизировать HIF1 за счет влияния на содержание белка HIF1α и кодирующего его гена.

Проводимые исследования частично поддержаны грантом Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для биомедицинских технологий» на 2018 – 2020 гг., проект «Исследование линейных и замещенных пролин-содержащих пептидов в качестве низкомолекулярных регуляторов HIF-1–зависимых процессов».

Гиполипидемическое действие лекарственных растений

Венгеровский А. И., Кайдаш О. А., Иванов В. В., Адекенов С. М.

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, АО Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Казахстан, pharm-sibgmu@rambler.ru

Актуальность. Для коррекции дислипидемии применяют гиполипидемические средства. Среди них наиболее активны статины — соединения с оксикислотой или лактоном в боковой цепи. Терапию статинами возможно дополнить малотоксичными растительными веществами с самостоятельным гиполипидемическим действием. Сесквитерпеновые лактоны растений Сибири и Казахстана содержат лактон и могут нормализовать обмен липидов подобно статинам.

Цель. Изучение механизмов гиполипидемического действия сесквитерпеновых лактонов гроссгемина и людартина на модели хронической гиперлипидемии, вызванной диетой, обогащенной холестерином (ХС).

Материалы и методы. Сесквитерпеновые γ-лактоны гроссгемин и людартин выделены из растения семейства Астровые хартолеписа среднего в АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (Республика Казахстан). Исследуемые образцы содержали 99 % гроссгемина и людартина. Эксперименты выполнены на 45 белых крысах самцах линии Wistar первой конвенциональной категории массой 280–320 г. Крысы в течение 4-х недель получали атерогенную диету (животные жиры с содержанием 2,5 % ХС). Животные с уровнем общего ХС 7–10 ммоль/л продолжали получать атерогенную диету еще 2 недели. В течение этого времени им вводили в желудок в суспензии в 0,5 % крахмальной слизи гроссгемин, людартин или препарат сравнения розувастатин кальция в эффективных дозах 10 мг/кг. Контрольные животные с гиперлипидемией получали только крахмальную слизь, интактные животные — стандартную лабораторную диету. С помощью ферментативных наборов в сыворотке крови определяли содержание триглицеридов (ТГ), жирных кислот (ЖК), общего ХС, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), в печени регистрировали содержание ТГ, ХС, активность редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) и экспрессию генов, кодирующих рецепторы и ферменты метаболизма липидов.

Результаты и их обсуждение. При хронической экспериментальной гиперлипидемии гроссгемин и людартин не слабее розувастатина уменьшали в сыворотке крови содержание ТГ, ЖК, общего ХС, ХС ЛНП в 1,9–2,4 раза, вдвое повышали количество ХС ЛВП, препятствовали накоплению в печени ТГ и ХС. В печени гроссгемин и людартин на 26–31 % ингибировали микросомальную редуктазу ГМГ-КоА, в 1,6–6,2 раза повышали экспрессию генов, кодирующих синтез рецепторов липопротеинов низкой плотности, редуктазы ГМГ-КоА ацилКо А: холестерин ацилтрансферазы, холестерин-7α-гидроксилазы, карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 и 2. Гиполипидемическое действие сесквитерпоновых лактонов может быть обусловлено ингибированием редуктазы ГМГ-КоА в печени с нарушением синтеза ХС. Судя по изменению экспрессии генов, лактоны усиливают синтез рецепторов аполипопротеина B/E, участвующего в транспорте ХС в печень для последующей деградации, активируют холестерин-7α-гидроксилазу — фермент превращения ХС в желчные кислоты, повышают окисление ЖК в митохондриях, катализируемое карнитин-пальмитоилтрансферазой 1 и 2, способствуют этерификации ХС при участии ацилКо А: холестерин ацилтрансферазы.

Выводы. При экспериментальной хронической гиперлипидемии сесквитерпеновые лактоны гроссгемин и людартин не слабее розувастатина улучшают спектр липидов крови, в микросомах печени ингибируют редуктазу ГМГ-КоА, повышают экспрессию генов рецепторов и ферментов, участвующих в инактивации холестерина. Сесквитерпеновые лактоны перспективны как потенциальные средства для лечения атеросклеротической гиперлипидемии.

Экспериментальное изучение влияния ацетазоламида в дозах 20, 40 и 80 мг/кг на физическую работоспособность и устойчивость крыс к острой гипобарической гипоксии

[1]Ветряков О. В., [2]Быков В. Н., [2]Фатеев В. Н., [2]Егорова Н. А.

[1] *Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург;*
[2] *Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, o.v.vetryakov@mail.ru*

Актуальность. Развитие острой горной болезни можно рассматривать в качестве одного из основных лимитирующих факторов при выполнении различного рода деятельности в горах (горный туризм, альпинизм и др.). Ингибитор карбоангидразы — ацетазоламид в настоящее время рассматривается в качестве одного из немногих лекарственных средств, служащих для профилактики развития горной болезни с доказанной эффективностью. По данным литературы с этой целью рекомендуется прием ацетазоламида в дозах от 250 до 1000 мг/сут на взрослого человека, однако до настоящего времени единого подхода к этому вопросу не выработано.

Цель. Оценить влияние ацетазоламида в диапазоне эффективных доз (20, 40 и 80 мг/кг) на физическую работоспособность (ФР) и устойчивость крыс к острой гипобарической гипоксии.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 134 белых беспородных крысах-самцах массой 200 – 220 г. Ацетазоламид вводили внутрижелудочно однократно за час до гипоксического испытания в дозах 20, 40 и 80 мг/кг, что эквивалентно дозам 250, 500 и 1000 мг у человека, соответственно. Животным группы контроля вводили физиологический раствор в эквимолярном объеме. Моделирование острой гипобарической гипоксии для крыс осуществляли в барокамере при разряжении атмосферы, соответствующей высоте 11,5 км над уровнем моря, со скоростью подъема на высоту 165 м/с, где животное находилось до агонального состояния. Мерой оценки чувствительности крыс к острой гипобарической гипоксии служило время жизни на «высоте» (в секундах). Изучение ФР проводили в барокамере с установленным внутри нее тредбаном при степени разряжения воздуха, соответствующей высоте 5,0 км над уровнем моря. По результатам тестирования рассчитывали выполненную животными работу (Дж) при беге на тредбане со скоростью 27 м/мин и углом наклона ленты 20 °. Расчет средних величин регистрируемых показателей проводили общепринятыми статистическими методами.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о существенном повышении времени жизни лабораторных животных, получавших ацетазоламид в дозировках 20, 40 и 80 мг/кг, на 15,6, 18,2 и 14,2 %, соответственно, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При изучении влияния однократного внутрижелудочного введения ацетазоламида в дозировках 20, 40 и 80 мг/кг на ФР крыс в тесте «бег на тредбане» в условиях действия гипобарической гипоксии умеренной степени было показано увеличение выполненной работы в виде значимого прироста данного показателя по сравнению с группой контроля на 21,1, 26,4 и 26,9 %, соответственно. Значимых различий между группами, получавших ацетазоламид, в обеих сериях экспериментов не получено. Защитное действие ацетазоламида реализуется, в первую очередь, за счет ингибирования почечной карбоангидразы и, как следствие, снижения реабсорбции бикарбоната, ионов калия и натрия, усиления диуреза, повышения кислотности мочи, а развивающийся вследствие этого метаболический ацидоз стимулирует легочную вентиляцию.

Выводы. Показано, что ацетазоламид при внутрижелудочном введении крысам во всем изученном диапазоне доз (20, 40 и 80 мг/кг) значимо увеличивает время жизни животных при остром гипоксическом воздействии, а также увеличивает объем выполненной работы на тредбане в условиях гипобарической гипоксии ($p < 0,05$), характеризующий уровень ФР.

Изучение механизмов кардиопротективного действия агониста σ_1-рецепторов анксиолитика афобазола

[1]Вититнова М. Б., [2]Кожевникова Л. М., [1]Цорин И. Б., [1]Ионова Е. О., [1]Столярук В. Н., [1]Мирошкина И. А., [1]Крыжановский С. А., [1]Середенин С. Б.

[1] *НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, MB-Vit@yandex.ru;*
[2] *НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва*

Ранее нами было показано, что отечественный мультитаргетный анксиолитик нового поколения афобазол обладает выраженной антиаритмической, противофибрилляторной и антиишемической активностью, которая реализуется на уровне кардиомиоцитов [Крыжановский С. А. с соавт., 2010; Столярук В. Н. с соавт., 2010]. В основе такого рода активности препарата лежит его агонизм в отношении сигма$_1$-рецепторов (σ_1-R), поскольку на фоне их блокады кардиопротективные эффекты афобазола не реализуются [Крыжановский С. А. с соавт., 2010]. Известно, что плотность σ_1-R в миокарде существенно выше, чем в других органах и тканях организма, а их агонисты обладают кардиопротективной активностью [Bhuiyan M. S., Fukunaga K., 2011], сами же σ_1-R рассматривают как универсальный, эволюционно сложившийся «ремонтный» комплекс клетки [Середенин С. Б., Воронин М. В., 2008].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможных механизмов кардиопротективного действия афобазола при хронической сердечной недостаточности.

На разработанной нами трансляционной модели хронической сердечной недостаточности (ХСН) у крыс показано, что афобазол (15 мг/кг/сутки, в/б, в течение 15 дней), согласно данным эхокардиографии, препятствует развитию патологического ремоделирования миокарда и способствует поддержанию его инотропной функции; значимо (p = 0,0004) уменьшает содержание в плазме крови биохимического маркера ХСН — натрийуретического пептида. Молекулярные исследования продемонстрировали, что в биоптатах ткани миокарда контрольных крыс уровень экспрессии мРНК для гена рецепторов ангиотензина II 1 типа (AT1-R), по сравнению с аналогичным показателем у ложнооперированных животных, возрастает на 41 % (p = 0,006), тогда как у получавших афобазол крыс экспрессия мРНК AT1-R статистически значимо ниже (p = 0,018). В контроле на 25 % возросла экспрессии мРНК для гена cAMP-связывающего протеина (Epac2) по сравнению с уровнем этого белка в сердцах ложнооперированных животных (p = 0,03). На фоне терапии афобазолом экспрессия мРНК для белка Epac2 значимо ниже (p = 0,006). Почти в 2 раза в контроле возрос и уровень мРНК для гена глюкокортикоидных рецепторов (GR) по сравнению с аналогичным показателем в сердцах интактных животных (p < 0,00001). Высокий уровень экспрессии GR выявлен и в сердцах ложно оперированных крыс, различие с интактными животными значимо (p < 0,00001). То есть, оперативное вмешательство и последующие манипуляции, проводимые в процессе изучения динамических изменений, являются мощным болевым и стрессорным фактором, индуцирующим экспрессию GR в левом желудочке крыс. У животных, получавших афобазол, экспрессия мРНК GR значительно ниже (p < 0,05), чем в контроле. Можно полагать, что кардиопротективное действие афобазола носит комплексный характер и реализуется как на уровне ЦНС — стресс-протективное действие, так и на уровне кардиомиоцитов — подавление гиперактивности РААС и снижение экспрессии аритмогенного белка Epac 2.

Изучение терапевтического окна нейропротекторного действия ГК-2 на модели окклюзии среднемозговой артерии у крыс

[1,2]Волкова А. А., [2]Поварнина П. Ю.

[1] *Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова;*
[2] *НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, volk3012@gmail.com*

Актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) инсульт — вторая причина смертности в мире и России в частности. Однако единственным методом лечения ишемического инсульта, эффективность которого доказана в плацебоконтролируемых исследованиях, является тромболитическая терапия (лизис тромба в сосудистом русле) [1]. Основные недостатки такого лечения — узкое терапевтическое окно и риск геморрагического повреждения тканей мозга. Перспективной является новая стратегия фармакотерапии острых нарушений мозгового кровообращения с помощью малых молекул, обладающих действием эндогенного нейропротекторного белка — фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF).

Димерный дипептидный миметик гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина) (ГК-2) был сконструирован на основе структуры наиболее экспонированного участка бета-изгиба 4-й петли NGF. В исследованиях in vitro было показано, что ГК-2 проявляет NGF-подобную нейропротекторную активность (10^{-5} – 10^{-9} M) [2]. Для ГК-2 был показан терапевтический эффект на разных моделях церебральной ишемии у грызунов *in vivo*, а также он обладает ангиогенными свойствами [3].

Цель работы. Изучение терапевтического окна нейропротекторного действия ГК-2.

Материалы и методы. Нейропротекторную активность ГК-2 изучали на модели ишемического инсульта, вызванного внутрисосудистым перекрытием среднемозговой артерии у крыс с последующей реперфузией. В данном исследовании сравнивали эффекты ГК-2 при начале введения через 4, 6 и 8 ч после операции. Препарат вводили через соответствующее время в день операции и затем раз в сутки в течение 7 дней внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг. Объем инфаркта оценивали через 7 дней после операции с помощью морфометрии срезов мозга, окрашенных 2, 3, 5-трифенилтетразолий-хлоридом.

Результаты и их обсуждение. Было установлено, что ГК-2 значимо снижает объем инфаркта мозга при введении через 4, 6 и 8 ч на 35, 65 и 50 %, соответственно. Также ГК-2 значимо улучшал неврологический статус оперированных животных в условиях терапевтического окна 6 ч как на 3-и, так и на 6-е сутки после операции.

Полученные результаты согласуются с клиническими данными, согласно которым объем инфаркта мозга, сформированный к 5 – 7-м суткам связан обратной зависимостью с концентрацией NGF в спинномозговой жидкости в 1-е сутки после инсульта.

Выводы. Полученные результаты подтвердили нейропротекторный эффект димерного дипептидного миметика 4 петли NGF ГК-2 на модели ишемического инсульта у крыс, тем самым предлагая потенциальную роль дипептида в качестве лечебного средства при инсульте.

Литература

1. Marshall R. S. Progress in Intravenous Thrombolytic Therapy for Acute Stroke // JAMA Neurol. 2015. Vol. 72, № 8. P. 928.
2. Гудашева Т. А., Антипова Т. А., Середенин С. Б. Новые низкомолекулярные миметики фактора роста нервов // Доклады Академии наук. 2010. Vol. 434, № 4. С. 549 – 552.
3. Середенин С. Б., Гудашева Т. А. Создание фармакологически активной малой молекулы, обладающей свойствами фактора роста нервов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015. № 6. С. 63 – 70.

Влияние анксиолитиков на тревожные реакции, обусловленные блокадой гамка-рецепторов, у крыс вистар и мышей инбредных линий BALB/c и C57BL/6

Волкова А. В., Шимширт А. А., Королев А. О.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, volk16@inbox.ru

Актуальность. Оригинальный отечественный анксиолитик афобазол (Аф), который является производным 2-меркаптоимидазола и лишен обычных для бензодиазепинов нежелательных свойств, не имеет прямого аффинитета ни к одному из сайтов ГАМК$_A$-рецептора, но предотвращает обусловленное стрессом снижение связывания бензодиазепинов. Механизмы подобного влияния Аф на ГАМК$_A$-рецептор в настоящее время не установлены. Неконкурентный антагонист ГАМК$_A$-рецепторов коразол (Кр) в небольших дозах вызывает тревогу и панические атаки, ослабляет бензодиазепиновую рецепцию во многих областях головного мозга крыс Вистар, включая кору, ядра таламуса и миндалины, черную субстанцию и серое вещество водопровода.

Цель настоящей работы состояла в сравнительном изучении поведенческих эффектов Аф и диазепама на вызванные Кр тревожные реакции у грызунов.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 110 самцах крыс стока Вистар массой 180 – 220 г, 83 самцах мышей инбредной линии BALB/c и 49 самцах мышей инбредной линии C57Bl/6 массой 25 – 30 г. Тревожные реакции у крыс и мышей оценивали в тесте «открытое поле» по ориентировочно-исследовательской реакции, а также у крыс — при формировании лекарственной дифференцировки «Кр-физиологический раствор», в которой Кр применялся в качестве анксиогенного интероцептивного дифференцируемого стимула. Были использованы Кр (20, 30 мг/кг, субстанция pentylenetetrazol фирмы Sigma, США), диазепам (1 и 5 мг/кг, раствор для инъекции 5 мг/мл фирмы Nycomed, Австрия), Аф (0,5 – 20 мг/кг, субстанция ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова»). Все вещества вводили внутрибрюшинно. При изучении эффектов веществ на тревожные реакции диазепам вводили за 35 мин, а Аф — за 45 мин, Кр — за 15 мин до поведенческого тестирования. При оценке влияния веществ на проанксиогенное действие Кр диазепам вводили за 20 мин, Аф — за 30 мин до Кр.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что Аф способен ослаблять тревожные реакции, обусловленные однократным и хроническим введением Кр, у крыс Вистар и мышей C57Bl/6 в тесте «открытое поле» и у крыс Вистар в условиях лекарственной дифференцировки. И это в целом согласуется с данными о способности Аф предотвращать падение бензодиазепиновой рецепции, вызванной эмоциональным стрессом. Вместе с тем, продемонстрирована возможность в определенных условиях под действием Аф усиления тревожных реакций, вызванных снижением функциональной активности ГАМК$_A$-рецепции, что характерно для мышей BALB/c при оценке ориентировочно-исследовательской реакции и крыс в дифференцировочных тестах при замене Кр на Аф. Частичную генерализацию интероцептивных эффектов Кр ранее наблюдали при его замене на агонист серотониновых рецепторов 5HT$_{1A}$ анксиолитик буспирон или блокаторы потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа [1]. Известно, что лиганды σ1 рецепторов могут оказывать прямое ингибирующее влияние на потенциал зависимые кальциевые каналы L-типа [1] и усиливать импульсную активность серотониновых нейронов, непосредственно взаимодействующих с ГАМК-ергическими нейронами [2]. Таким образом, обнаруженную в условиях лекарственной дифференцировки инверсию эффектов Аф возможно объяснить его влияниями на серотониновую систему и/или кальциевые каналы как лиганда σ1 рецепторов на фоне пластических изменений ЦНС, развивающихся при хроническом введении Кр.

Литература

1. M. E. Jung, H. Lal, M. B. Gatch, Neurosc. Biobehav. Rev., № 26, 429 – 439 (2002).
2. E. Bagdy, I. Kiraly, L. G. Jr. Hersing, Neurochem. Res., № 25 (11), 1465 – 1473 (2000).

Эндотелиальная дисфункция при нарушениях мозгового кровообращения и пути фармакологической коррекции

Волотова Е. В.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, ev.volotova@gmail.com

Актуальность. В последние годы среди ведущих факторов, обуславливающих течение, исход и развитие осложнений у больных с нарушениями мозгового кровообращения (НМК), большое внимание отводится эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая характеризуется нарушением равновесия между факторами, вызывающими вазодилатацию, антитромботическое, противовоспалительное, антипролиферативное действие и факторами, вызывающими сосудосуживающие, тромбогенные, провоспалительные и пролиферативные эффекты. По мнению многих исследователей при продолжительном нарушении структуры и функций эндотелиальной системы, она начинает играть ключевую роль в патогенезе практически всех сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому эндотелий стал рассматриваться как мишень для таргетной терапии НМК и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования — изучить эффективность ряда новых соединений при недостаточности мозгового кровообращения, моделируемой в условиях ЭД.

Материалы и методы. Первоначально была изучена церебро- и эндотелиопротективная активность двух рядов соединений (производных ГАМК и глутаминовой кислоты в дозах составляющих 1/10 от молекулярной массы) при моделировании НМК на условно здоровых крысах (4 – 5 месяцев), далее те же эффекты оценивались у наиболее активных соединений на животных с отягощенным преморбидным фоном (экспериментальным сахарным диабетом (ЭСД), недостаточностью половых гормонов (НПГ), возрастными изменениями). В качестве скрининговой модели НМК была выбрана необратимая окклюзия общих сонных артерий у крыс, а у животных с отягощенным преморбидным фоном — воспроизводилась фокальная ишемия мозга путем окклюзии средней мозговой артерии. НПГ, как экспериментальная модель ЭД, вызывалась путем экстирпации матки с придатками у самок крыс, массой 180 – 210 г, в возрасте 4 – 6 месяцев. ЭСД моделировали на животных путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в дозе 65 мг/кг на фоне предварительного введения никотинамида в дозе 230 мг/кг. Влияние возраста на эффективность проводимой терапии изучали на животных 24 месяцев, которым моделировали НМК. В качестве препаратов сравнения были выбраны цитиколин (500 мг/кг) и кавинтон (4,8 мг/кг). Об эндотелиопротекторном действии веществ судили по их способности влиять на вазодилатирующую (ВДФЭ) и антитромботическую функции (АТФЭ) эндотелия. Оценку ВДФЭ проводили по изменениям уровня мозгового кровотока в ответ на введение различных модификаторов синтеза эндогенного оксида азота, АТФЭ изучалась по скорости образования тромба при аппликации хлорида железа (III) на адвентицию сонных артерий животных, выраженности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, содержанию фактора Виллебранда.

Результаты и их обсуждение. Целенаправленный поиск среди производных ГАМК и глутаминовой кислоты позволил выявить ряд веществ с высокой эндотелиопротекторной активностью. Среди производных ГАМК — соединения РГПУ-189, РГПУ-195, среди производных глутаминовой кислоты — РГПУ-135 более других улучшали ВДФЭ и повышали антитромбогенный потенциал эндотелия при ЭД, вызванной ЭСД, НПГ, у старых животных. Однако выраженность их протекторного действия зависела от преморбидного фона животных при моделировании НМК. Соединение РГПУ-135 оказывало более выраженный эндотелиопротекторный эффект у старых животных и при НПГ, соединение РГПУ-189 — при НМК, возникающих на фоне ЭСД, соединение РГПУ-195 — при НПГ и ЭСД.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о перспективности поиска веществ с эндотелиопротективным действием в ряду производных нейроактивных аминокислот.

Антидепрессивный потенциал отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты

Волчегорский И. А., Мирошниченко И. Ю., Рассохина Л. М.

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, volcheg@yandex.ru

Актуальность Депрессия относится к числу наиболее часто встречающихся психических расстройств, занимает одну из лидирующих позиций в общей структуре заболеваемости и является глобальной медико-социальной проблемой современности. Значительные экономические потери от временной нетрудоспособности в связи с депрессией, наряду с её негативным влиянием на психологическое благополучие и качество жизни, определяют высокую востребованность антидепрессантов на фармацевтическом рынке. Современные антидепрессанты характеризуются медленным развитием тимоаналептического действия и весьма частым (до 30 – 40 %) отсутствием клинического эффекта вообще. Это свидетельствует об актуальности дальнейшего поиска эффективных и быстродействующих антидепрессантов. К числу потенциальных антидепрессантов можно отнести отечественные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол), исполь-

зование которых в комплексном лечении сахарного диабета, компрессионной радикулопатии, первичной открытоугольной глаукомы и воспалительных гинекологических заболеваниях наряду с уменьшением проявлений основного заболевания приводит к существенной коррекции сопутствующих расстройств аффективного статуса.

Цель. Экспериментальное изучение антидепрессивного потенциала эмоксипина, реамберина и мексидола.

Материалы и методы. Антидепрессивный потенциал эмоксипина, реамберина и мексидола оценивали по их влиянию на длительность «поведения отчаяния» (ПО) в тестах подвешивания за хвост (на мышах по Steru) и принудительного плавания (на мышах и крысах по Porsolt), а также по способности корригировать ангедонию в тесте «предпочтения сахарозы» (на крысах по Casarotto). Дополнительно оценивали влияние исследуемых лекарственных средств (ЛС) на поведение животных в «открытом поле». В качестве антидепрессанта сравнения использовали амитриптилин. Все препараты применяли в дозах эквивалентных терапевтическому диапазону для человека.

Результаты и их обсуждение. Предварительное введение эмоксипина, реамберина и мексидола приводило к развитию тимоаналептического эффекта по критерию сокращения длительности ПО в тестах принудительного плавания (на 8 – 36 %; $P < 0{,}05$) и подвешивания за хвост (на 15 – 49 %; $P < 0{,}05$). Оценка влияния изученных препаратов на поведение в «открытом поле» при однократном введении ЛС продемонстрировала стимулирующую активность изолированного производного 3-оксипиридина (эмоксипина) и седативное действие производных янтарной кислоты (реамберина и мексидола). Это свидетельствует о наибольшей специфичности тимоаналептического эффекта реамберина и мексидола, которые также как амитриптилин, уменьшают длительность ПО на фоне сопутствующего седативного действия. Изученные ЛС продемонстрировали антиангедоническую активность в тесте «предпочтения сахарозы». В условиях дексаметазон-индуцированного подавления консумации сахарозы эмоксипин, реамберин и мексидол повышали абсолютное потребление этого дисахарида в 2,4 – 3,3 раза ($P < 0{,}05$). В отличие от эмоксипина, производные янтарной кислоты (реамберин и мексидол) оказывали такое же действие и у животных, не получавших дексаметазон. При использовании в оптимальных дозах эмоксипин, реамберин и мексидол не уступали амитриптилину по способности сокращать ПО в тесте Porsolt и увеличивать потребление сахарозы на фоне дексаметазон-индуцированной ангедонии. Полученные данные иллюстрируют антидепрессивный потенциал производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты, который складывается из их тимоаналептической и антиангедонической активности.

Вывод. Производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) обладают существенным антидепрессивным потенциалом, который прямо зависит от наличия сукцинат-аниона и обратно от присутствия 2-этил-6-метил-3-оксипиридинового катиона в их структуре.

Моделирование вибрационно-опосредованной гипоксии тканей печени и почки кролика

[1]Воробьева В. В., [2]Шабанов П. Д.

[1] Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, [2] Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Повторяющееся и накапливаемое на протяжении определенного времени воздействие вибрации, вызывает развитие вибрационной болезни, которую относят к одной из ведущих профессиональных патологий, как в России, так и в других индустриально развитых странах мира. Вибрация порождает гидродинамические силы, вызывающие колебания центрального и периферического внутрисосудистого давления и изменяющие крово- и лимфоотток, изменения ультраструктуры клеток мышечного слоя артерий и деградацию регуляции их тонуса, формирование синдрома регенераторно-пластической недостаточности (висцеропатии) на уровне паренхиматозных органов.

Целью работы явилось экспериментальное изучение активности системы энергопродукции печени и почек кроликов-самцов при действии общей вертикальной вибрации с частотой 8 и 44 Гц, амплитудой 0,5 мм по 60 мин ежедневно в течение 7, 21 и 56 дней. Изучение функциональных состояний нативных митохондрий в составе гомогенатов тканей проводили полярографическим методом с помощью закрытого кислородного датчика гальванического типа в термостатируемой кювете объемом 1мл в солевой среде инкубации. Метаболические состояния митохондрий печени и почки экспериментальных животных моделировали in vitro при окислении эндогенных субстратов (до и после введения ингибиторов разных звеньев дыхательной цепи), при варьировании экзогенных энергетических субстратов (до и после введения в ячейку 2,4-динитрофенола). В целях обеспечения синхронности измерений в сжатые сроки использовали неполный цикл метаболических состояний «эндогенное дыхание → покой → активность». Скорость окисления митохондриями эндогенных субстратов определялась тканевой принадлежностью и составила у интактных животных 5,2 ± 0,6; 8,13 ± 1,4 нг-атом О $мин^{-1}мг^{-1}$ белка для печени и почки соответственно. В печени на фоне угнетения окисления НАД-зависимых субстратов в состоянии «покоя», скорость метаболизма экзогенной янтарной кислоты возрастала на 44 % ($p < 0{,}05$) после 21 сеанса вибрации 44 Гц, чувствительность к малонату увеличивалась на 20 %, что указывает на доминирование активности ФАД-зависимых метаболических потоков, способствующих сохранению синтеза АТФ на цитохромном участке дыхательной цепи ткани благодаря активизации молекулярных механизмов адаптации клетки к стрессирующим воздействиям с вовлечением лиганда G-белок-сопряженных рецепторов (G-protein coupled receptor — GPCR) подтипа GPR 91 — янтарной кислоты. Янтарная кислота, участвуя в активизации специфического белкового фактора HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor), идентифицированного в печени и почке, способствует экспрессии широкого спектра HIF-1 зависимых генов-мишеней и синтезу защитных адаптивных белков, факторов ангиогенеза VEGF и эритропоэза, поддерживающих метаболический и энергетический гомеостазис. Однако после 56 сеансов вибрации коэффициент $КП_{мал.ч.}$ в митохондриях печени снижался на 40 % ($p < 0{,}01$) относительно уровня контроля, отражая начавшиеся процессы повреждения в ФАД-зависимом звене дыхательной цепи и истощение механизмов адаптивных перестроек, реализуемых, прежде всего, через активизацию сукцинат дегидрогеназной биоэнергетики. Очевидно, что целью поддержания метаболического и энергетического гомеостазиса на фоне вибрационно-обусловленного гипоксического типа клеточного метаболизма необходимо использовать янтарную кислоту (сигнальные дозы), способную повышать окислительную и сопрягающую активности ФАД-зависимого участка дыхательной цепи митохондрий и корригировать патологические состояния, сопряженные с гипоксией, в том числе вибрационно-опосредованной.

Цитопротекторные эффекты, опосредованные sigma-1 и MT_3 рецепторами

Воронин М. В., Абрамова Е. В., Кадников И. А., Середенин С. Б.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, dnamed@mail.ru

Актуальность. Анксиолитик афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензимидазола дигидрохлорид) синтезирован и фармакологически изучен в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова». В радиолигандных экспериментах in vitro афобазол проявил наибольшее сродство к sigma-1 рецептору (Sigma1R; IC50 = 7.1E–6 M) и мелатонинзависимому регуляторному сайту фермента NQO2 (MT_3 рецептор; IC50 = 9.9E–7 M). В опытах *in vitro* и *in vivo* установлены цитопротекторные и нейропротекторные свойства препарата. Анализ научной литературы позволил предположить, что в защитное действие афобазола могут быть включены как шаперон Sigma1R, так и цитозольный фермент NQO2.

Цель. Охарактеризовать вклад sigma-1 рецептора и NQO2 в цитопротекторное действие афобазола.

Методы. Радиолигандный анализ, метод щелочного гель-электрофореза единичных клеток (метод ДНК-комет), модель менадионовой генотоксичности, тест «Открытое поле»

Результаты и их обсуждение. Анализ специфического связывания [^{3}H](+)-пентазоцина, лиганда Sigma1R, в P2 и

Р3 мембранных фракциях головного мозга мышей выявил перераспределение шаперона в область цитоплазматической мембраны при стрессовых воздействиях. Афобазол в дозе 5 мг/кг в/б усиливал специфическое связывание радиолиганда в Р2 фракции, что свидетельствует о дополнительной активации шаперонной функции Sigma1R, опосредующей протекторное действие афобазола. В следующей серии опытов на модели менадионовой генотоксичности *in vitro* с использованием селективных антагонистов Sigma1R и метаболита афобазола соединения М-11 (2-[2-(3-оксоморфолин-4-ил)этилтио]-5-этоксибензимидазола гидрохлорид, специфично взаимодействующего с регуляторным сайтом фермента NQO2, была подтверждена гипотеза о вкладе обеих мишеней в цитопротекторное действие афобазола. Афобазол в концентрации 10 мкМ снижал повреждения геномной ДНК клеток костного мозга мышей, вызванные их инкубацией с менадионом (10 мкМ). Метаболит афобазола М-11 вызывал аналогичное афобазолу защитное действие в большей концентрации 50 мкМ. В условиях преинкубации селективный антагонист Sigma1R BD-1047 в концентрациях 1 мкМ и 10 мкМ статистически значимо снижал защитное действие афобазола. Преинкубация с BD-1047 в тех же концентрациях перед внесением в клеточную суспензию соединения М-11 (50 мкМ) не влияла на его защитное действие, что очевидно является следствием отсутствия лигандных свойств М-11 к Sigma1R. Эффекты афобазола сравнивали с действием селективного агониста Sigma1R PRE-084. Соединение PRE-084 в концентрации 1 мкМ и 10 мкМ также снижало повреждение геномной ДНК, однако его эффект уступал защитному действию афобазола.

Выводы. Цитопротекторный эффект афобазола опосредован его взаимодействием с sigma-1 рецептором и регуляторным сайтом NQO2.

Ориентированный поиск противоэпилептических препаратов. Производные бензоилпиридина и фенилпирролидона — новые классы соединений с противосудорожной активностью

Воронина Т. А., Литвинова С. А., Неробкова Л. Н., Ковалев И. Г., Гайдуков И. О., Авакян Г. Г., Жмуренко Л. А., Мокров Г. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, voronina@academpharm

В последние годы препаратом первой линии для лечения эпилепсии, наряду с вальпроатами и карбамазепином, является леветирацетам (ЛЕВ), преимуществами которого перед другими противоэпилептическими препаратами (ПЭП) является низкая токсичность, незначительные побочные эффекты, возможность комбинирования с другими ПЭП (благодаря уникальному механизму действия) и связанная с этим способность ЛЕВ преодолевать фармакорезистентость при лечении эпилепсии традиционными ПЭП. За рубежом в лечебную практику внедряются аналоги ЛЕВ — селетрацетам и бравирацетам. Самой тяжелой и опасной для жизни формой эпилепсии является эпилептический статус (ЭС), который встречается у 10 – 70 % взрослых и детей, а используемые для лечения ЭС препараты: бензодиазепины, барбитураты, гидантоины, вальпроаты, топирамат, леветирацетам, пропофол, а также ингаляционные анестетики часто неэффективны и обладают существенными побочными эффектами. До настоящего времени в России отсутствуют отечественные эффективные ПЭП. Почти все основные ПЭП производятся за рубежом и имеют высокую стоимость, что также является одной из причин отсутствия адекватной помощи больным. В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» были целенаправленно синтезированы и изучены оригинальные производные оксимов 3- и 4-бензоилпиридина в качестве ПЭП эффективных для купирования ЭС (Заявка на патент № 2016113336) и производные 4-фенилпирролидона — аналоги ЛЕВ (Заявка на патент № 2017105413).

Установлено, что производное 4-бензоилпиридина — соединение ГИЖ-298 обладает уникальной способностью полностью устранять электрографические (во всех исследуемых структурах мозга, с наибольшей эффективностью в контрлатеральной коре и гипоталамусе) и моторные проявления развернутого эпилептического статуса (ЭС), индуцированного гомоцистеина тиолактоном на стадии стабилизации Эпи системы и предупреждать гибель 100 % крыс и по активности и эффективности превосходит вальпроат и топирамат. ГИЖ-298 обладает также высокой активностью в тестах максимального электрошока (МЭШ) и антагонизма с коразолом и имеет большую терапевтическую широту. На модели кобальтовой эпилепсии ГИЖ-298 уменьшает число как первично-, так и вторично-генерализованных судорожных разрядов и их длительность в структурах мозга. Механизм действия ГИЖ-298 на стадии формирования Эпи системы определяется его влиянием на первичные очаги Эпи активности в ипсилатеральной коре и гипоталамусе, а на стадии стабилизации — влиянием на генерирующие Эпи активность вторичные доминирующие очаги в контрлатеральной коре и гипоталамусе. Одним из компонентов механизма реализации эффекта ГИЖ-298 является увеличение уровней дофамина и серотонина в коре мозга крыс. Оригинальное производное 4-фенилпирролидона (аналог ЛЕВ) — соединение ГИЖ-290 (2,5 – 10 мг/кг) обладает активностью в тестах антагонизма с пилокарпином, литий-пилокарпином, коразолом и МЭШ и превосходит по активности ЛЕВ, имеет низкую токсичность. ГИЖ-290 (5 мг/кг) на бемегридовой ЭЭГ модели эпилепсии уменьшает число Эпи-разрядов в коре, а на кобальтовой модели эпилепсии уменьшает число разрядов и их длительность в гиппокампе, тогда как ЛЕВ усиливает (на уровне тенденции) пароксизмальную активность. ГИЖ-290, подобно пирацетаму, улучшает процессы обучения и воспроизведения навыка (лабиринт Морриса), тогда как ЛЕВ не влияет на обучение. ГИЖ-290, в противоположность ЛЕВ, не усиливает тревожность (тест закрытого крестообразного лабиринта). Механизмы реализации противосудорожного эффекта соединения ГИЖ-290 и ЛЕВ различны: ГИЖ-290 оказывает влияние на $ГАМК_B$-рецепторы и не влияет на $ГАМК_A$-, NMDA- и mGluII-рецепторы, а леветирацетам оказывает влияние на $ГАМК_A$ и NMDA рецепторы. Соединения ГИЖ-298 и ГИЖ-290 имеют перспективу для разработки их в качестве оригинальных, отечественных ПЭП.

Ингибиторы протеинкиназы С — потенциально новый класс для коррекции эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях

Воронков А. В., Мамлеев А. В.

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России, Пятигорск, mamaev.ma00@mail.ru, prohor77@mail.ru

Актуальность. На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания представляют собой огромную медико-социальную проблему и тесно связаны они с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), что особенно ярко проявляется в условиях недостаточности половых гормонов (НПГ). Не смотря на это, список препаратов — эндотелиопротекторов с доказанной эффективностью ограничен, поэтому поиск соединений в этом направлении представляет собой актуальную задачу. Среди известных мишеней для коррекции ЭД наиболее выгодно выглядит протеинкиназа С, повышенная активность которой приводит к уменьшению синтеза оксида азота, повышению свободно-радикального окисления, усилению воспалительно-пролиферативных процессов, повышению тромбогенного потенциала, и сопровождает практически все ССЗ и др. заболевания.

Цель: оценить влияние PMS4OH на вазодилатирующую функцию эндотелия в разные периоды развития ЭД и на некоторые маркеры эндотелиальной дисфункции (ЭД), в том числе на уровни протеинкиназы С (ПКС) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

Материалы и методы. Эксперимент проводился на 164 крысах-самках рандомизированных по массе (230 – 300 г.) и возрасту (2 – 4 мес). Модель ЭД, вызванную 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. Оценку терапии проводили на 28 день эксперимента, которая включала: 1) оценка вазодилатирующей функции путем измерения скорости мозгового кровотока (СК) допплерографическим методом при введении АХ

(0,1 мг/кг), L-аргинина (300 мг), L-NAME (10 мг) в разные периоды развития ЭД (на 1, 14 и 28 дни эксперимента) (92 крысы); 2) Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на 28 день эксперимента в плазме крови и гомогенате головного мозга животных (24 крысы-самки) определяли концентрацию eNOS, ассиметричного диметиларгинина (ADMA), протеинкиназы С альфа (ПКС), гормонов эстрадиола и ФСГ (24 крысы). Результаты экспериментов статистически обрабатывали с использованием параметрических (критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони) и непараметрических параметров (критерий Манна – Уитни).

Результаты и их обсуждение. Использование PMS4OH в условиях НПГ приводило к улучшению вазодилатирующей функции эндотелия животных, что проявлялось увеличением СК при введении АХ на 17,4 % ($P \leq 0{,}01$), и увеличением СК при введении АХ после L-NAME на 15,6 % ($P \leq 0{,}01$); на 28 день развития НПГ введение АХ увеличивало СК на 36,9 % ($P \leq 0{,}01$), L-аргинина — снижало СК на 16,3 % ($P \leq 0{,}05$), увеличивало отрицательную реакцию на введение L-NAME на 23 % ($P \leq 0{,}01$). В то время как эффект препарата сравнения проявлялся только на 28й день эксперимента.

Выводы. По результатам работы можно утверждать, что PMS4OH обладает эндолиопротекторным действием, возможным звеном механизма реализации которого является снижение активности протеинкиназы С.

Влияние новых производных пиримидин-4(1Н)-она на неврологический дефицит крыс в условиях ишемии головного мозга

Воронков А. В., Шабанова Н. Б.

Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Vahlushina@mail.ru

Актуальность. Ишемия головного мозга остается одной из наиболее распространенных патологий пожилого, зрелого, а в современных условиях и молодого возраста. Цереброваскулярные заболевания приводят к высокой инвалидизации, потере трудоспособности, а в нередких случаях и к летальным исходам. Эффективная и своевременно начатая терапия является ключевым звеном в структуре сосудистых заболеваний. Известно множество препаратов применяемых при нарушениях церебральной гемодинамики, однако, они не всегда и не в полной мере удовлетворяют практикующих врачей. В связи с этим перед специалистами в области экспериментальной фармакологии становится задача поиска наиболее эффективных противоишемических средств.

Цель. Изучить влияние некоторых новых производных пиримидин-4(1н)-она на неврологический дефицит крыс на фоне ишемии головного мозга.

Материалы и методы. Глобальную ишемию вызывали путем билатеральной окклюзии общих сонных артерий под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг). Исследование проводилось на 90 крысах-самцах линии Wistar массой 220 – 240 г, предварительно рандомизированных по весу и поведенческой активности. Животные были разделены на 6 равных групп по 15 особей в каждой. Экспериментальные вещества (группа 1 — SPK-7 и группа 2 –SPT-15), вводили в дозе 50 мг/кг. Препаратами сравнения служили кавинтон (3,2 мг/кг) — группа 3 и циннаризин (5,6 мг/кг) — группа 4. Пятая — группа негативного контроля (НК), получала 0,9 % взвесь воды очищенной с твином-80, в эквивалентном объеме. Шестая группа — ложнооперированные животные (ЛО). Экспериментальные соединения, препараты сравнения и взвесь воды очищенной и твина-80 вводились внутрибрюшинно в течение семи дней перед операцией. Результаты обрабатывали 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 Манна – Уитни. Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95 % ($p < 0{,}05$).

Результаты. Через сутки после воспроизведения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) оценивали уровень летальности животных. Степень летальности группы негативного контроля составила 73 %, в группе ЛО смертности не наблюдалось. Смертность крыс, получавших SPK-7, составила 33 %, что было сопоставимо с показателем препаратов сравнения (кавинтон — 27 %, циннаризин — 40 %). Уровень летальности животных, получавших SPT-15 составил 47 %, что было не достоверно выше данного показателя препаратов сравнения. Неврологический дефицит крыс исследовали по шкале McGraw. Группа ЛО не имела неврологических нарушений. У животных группы НК наблюдались признаки стойкого неврологической дефицита (8 ± 0,41 баллов). Достоверно более низкие значения неврологического статуса проявлялись у опытных групп животных (SPK-7 2,5 ± 0,62, SPT-15 2,94 ± 0,68).

Выводы. Применение новых производных пиримидин-4(1н)-она, в большей степени SPK-7 ведет к достоверному уменьшению неврологического дефицита и увеличивает выживаемость животных на фоне ишемии головного мозга.

Клинико-фармакологические аспекты производства лекарственных средств

Воропаев Н. В.

ООО «Фармтехнология», Минск, varapayeumikalai@ft.by

Актуальность. Клинико-фармакологические аспекты (далее КФА) производства лекарственных средств имеют приложение в разработке лекарственных средств, в собственно производстве лекарственных средств, в регистрации лекарственных средств, в формировании маркетинговой стратегии компании, в пострегистрационном контроле. Всесторонний учет данных аспектов позволяет эффективно действовать в рамках указанных направлений и обеспечивать постоянное благоприятное соотношение «польза/риск» для лекарственных средств компании при их применении по заявленным показаниям. Сбор, обработка, анализ информации, имеющей отношение к КФА, осуществляется сотрудниками фармакологического сектора и отдела фармаконадзора предприятия.

Цель. Охарактеризовать ключевые направления работы фармакологического сектора и системы фармаконадзора предприятия и определить их вклад в разработку, производство, процесс регистрации и постмаркетингового применения лекарственных средств, формирование маркетинговой стратегии.

Материалы и методы.

– Работа с нормативными документами и с требованиями регуляторных органов.

– Работа с информационными базами данных.

– Функционирование системы фармаконадзора.

– Организация и проведение клинических исследований.

Результаты и их обсуждение.

– Влияние работы с нормативными документами и требованиями регуляторных органов на производство воспроизведенных лекарственных средств.

– Значимость работы с информационными базами данных при производстве воспроизведенных лекарственных средств.

– Влияние и значимость фармаконадзора на всех этапах жизненного цикла воспроизведенных лекарственных средств.

– Значимость клинических исследований на всех этапах жизненного цикла воспроизведенных лекарственных средств.

Выводы. Фармакологический сектор и отдел фармаконадзора играют важную роль в обеспечении выхода на рынок лекарственных средств с доказанной биоэквивалентностью оригинальным лекарственным средствам с благоприятным соотношением «польза/риск».

Влияние интраназального введения двух компонентной смеси тетрапептидов — аналогов АВП(6-9) на поведение белых крыс

[1]Воскресенская О. Г., [1]Белякова А. С., [1]Селезнева А. А., [2]Голубович В. П., [1]Каменский А. А.

[1] *Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, voskresenskaya05@mail.ru;*

[2] *Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск*

Одним из классов регуляторных пептидов, привлекающих большой интерес исследователей, является семейство гормонов задней доли гипофиза. Давно показано, что фрагменты вазо-

прессина, лишенные гормональной активности, а также их аналоги являются стимуляторами обучения и памяти. На основании конформационного анализа в Институте биоорганической химии НАН Беларуси под руководством профессора В. П. Голубовича были синтезированы аналоги АВП(6-9) с заменой Cys^6 на D-Met (Ac-D-MPRG) и D-Ser(Ac-D-SPRG). Оказалось, что эти тетрапептиды обладают ноотропной и антидепрессантной активностью в широком диапазоне доз (от 0,01 до 10 мкг/кг).

Целью настоящей работы явилось исследование ноотропных и антидепрессантных эффектов введения двух компонентной смеси этих тетрапептидов. Работа проводилась на самцах нелинейных белых крыс массой тела 200 – 220 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде и соблюдением 12 часового светового режима дня (искусственное освещение с 9 до 21 часа). Все эксперименты проводились с 10 до 17 часов. Опыты проводились с соблюдением всех биоэтических норм. Двух компонентную смесь тетрапептидов вводили в дозах 1 или 10 мкг/кг за 15 минут до тестирования. Исследование влияния смеси тетрапептидов на поведение проводили с помощью выработки условной реакции активного избегания, на степень депрессивности — с помощью теста «принудительное плавание».

Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение данной смеси приводило к увеличению количества выполненных реакций у животных опытных групп, достоверно отличающихся от контроля, начиная с первого дня обучения (для обеих доз), а также через неделю после окончания обучения при тестировании сохранения выработанного навыка (для дозы 10 мкг/кг). Кроме того, наблюдалось ускорение выработки навыка. Анализ полученных результатов предполагает, что данная смесь оказывает влияние, как на процессы консолидации, так и на процессы восприятия и анализа окружающей среды. По всей видимости, данная смесь оказывает стимулирующее воздействие на вазопрессинергическую систему и модулирующее влияние на катехоламинергическую систему, которая активно участвует в регуляции процессов запоминания. В тесте «принудительное плавание» было показано значительное снижение степени депрессивности животных. Так, при введении смеси в обеих дозах наблюдалось увеличение суммарного времени пассивного плавания и длительности каждого акта пассивного плавания. Иммобилизация у опытных животных наступает достоверно позже, суммарное время иммобилизации и длительность каждого периода иммобилизации меньше, чем у контрольных животных. У опытной группы, получавшей смесь в дозе 10 мкг/кг, кроме того наблюдалось значимое увеличение суммарного времени активного плавания. То, что у контрольных животных иммобилизация наступает раньше и длиться дольше, свидетельствует о развитии у этих животных состояния «поведенческого отчаяния», которое можно рассматривать как экспериментальный аналог отчаяния, состояние безнадежности и пессимизма в клинических проявлениях депрессивного синдрома. Снижение времени иммобилизации, увеличение времени активного и пассивного плавания при введении смеси говорят о наличии у нее антидепрессантного действия. Высокая активность данной двух компонентной смеси позволяет рассматривать этот препарат как перспективный с точки зрения возможного клинического применения.

Работа выполнена в рамках договора о научно-техническом сотрудничестве между ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» и кафедрой физиологии человека и животных Биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова и поддержана грантом РФФИ (проект № 15-04-051040).

Молекулярные основы механизма анксиолитического действия селанка

[1]Вьюнова Т. В., [1]Андреева Л. А., [1]Шевченко К. В., [1,2]Мясоедов Н. Ф.

[1] *Институт молекулярной генетики РАН,* [2]*Научный центр психического здоровья, Москва*

Тревожность и депрессивно-подобные состояния являются одними из наиболее распространенных нарушений психического здоровья, характерных для жителей крупных населенных центров и мегаполисов по всему миру. Без профилактики и своевременного лечения, нервные расстройства и неустойчивые эмоциональные состояния психики могут привести к возникновению более тяжелых форм психических и психосоматических нарушений, а также многократно повышают риски появления инсультов и инфарктов. Как правило, механизм действия наиболее часто применяемых в клинической практике анксиолитиков основан на фармакологической коррекции уровня активности ГАМК-эргической нейрорецепторной системы головного мозга. «Классические» ГАМК-эргические препараты (бензодиазепины, нейростероиды и т.п.) действуют быстро и хорошо переносимы, однако хроническое их применение всегда сопровождается возникновением у пациентов так называемых «лекарственных болезней», связанных с клиническим проявлением нежелательных побочных эффектов (зависимость, ухудшение памяти, сонливость и т.д.), вызванных приемом того или иного препарата. В последние годы все чаще при лечении и профилактике нервных расстройств и неустойчивых эмоциональных состояний психики применяют лекарственные препараты на основе пептидов. Гептапептид селанк характеризуют по фармакологической активности как «мягкий» нетипичный анксиолитик, хроническое применение которого не вызывает у пациентов появления зависимости или нежелательных побочных эффектов.

Целью представленной работы стало изучение молекулярных основ механизма анксиолитического действия селанка как индивидуально действующего агента, а также в сочетании с непептидными анксиолитиками — аллостерическими модуляторами ГАМК(А) рецепторов. Основным методом, использованным в работе, стал метод радиолиганд — рецепторного анализа. В качестве радиолигандов были использованы различные меченные тритием эффекторные молекулы глутаматных и ГАМК рецепторов, синтезированные в ОХФАВ ИМГ РАН. В представленном исследовании показано, что одним из молекулярных механизмов, предположительно лежащих в основе анксиолитического действия селанка, может являться эффект селективного дозозависимого аллостерического регулирования функциональной активности ГАМК рецепторной системы клеток головного мозга. Кроме того показано, что для селанка, по-видимому, также характерно существование множества иных молекулярных мишеней (участков специфического связывания пептида), представляющих собой сайты аллостерической модуляции, локализованные на рецепторах различных типов. Так, например, показаны эффекты различных концентраций селанка в отношении связывания меченого аналога эндогенного агониста глутаматных рецепторов — [^{3}H]Glu, а также селективного лиганда [^{3}H]Ifenprodil. Действие селанка в качестве аллостерического модулятора группы рецепторов обуславливает, по-видимому, комплексную реализацию широкого спектра биологических эффектов пептида. Исследовано также сочетанное влияние на связывание меченной тритием ГАМК пептидов и непептидных аллостерических модуляторов ГАМК(А) рецепторов, применяемых в медицинской практике (диазепама и оланзапина). Установлено, что в определенном диапазоне концентраций селанк способен усиливать связывание радиолиганда ([^{3}H]ГАМК), а при совместном введении с бензодиазепинами — частично блокировать собственные эффекты указанных выше препаратов на связывание меченной тритием ГАМК. Места специфических взаимодействий селанка и указанных выше бензодиазепинов не идентичны, но могут частично перекрываться.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» № 01201353020.

Гипогликемический и кардиопротективный эффекты таукардина в модели сахарного диабета II типа

Гаврилов Н. А., Зеленер А. О., Байрамов А. А., Дробленков А. В., Шабанов П. Д.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, alekber@mail.ru; pdshabanov@mail.ru

Актуальность настоящего исследования обусловлено ростом частоты сердечно-сосудистых заболеваний; увеличением числа больных сахарным диабетом (СД) ежегодно на 3 %, увеличением смертности от острого инфаркта миокарда; а также ограниченностью арсенала лекарственных средств для лечения и профилактики СД и его осложнений. Синтез производных таурина и установление их кардиопротективных свойств является своевременным, поскольку у самого таурина выражено положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. На роль одного из таких препаратов может претендовать таукардин (ИЭМ-1660), синтезированный как производное таурина.

Целью исследования явилось изучение кардиопротективных свойств таукардина при острой ишемии миокарда на экспериментальной модели сахарного диабета 2 типа.

Методы. В исследовании использовали модель неонатального стрептозотоцинового СД2 у крыс. Индукцию СД2 проводили путем однократного интраперитонеального введения стрептозотоцина, растворенного в цитратном буфере (pH 5,5), в дозе 65 мг/кг новорожденным крысам-самцам линии Wistar в возрасте 4 – 5 дней. Далее крыс выращивали до половозрелого возраста. Крысам опытной группы в течение 10 дней внутрибрюшинно вводили таукардин (ИЭМ-1660) в дозе 5 мг/кг один раз в день. По окончании лечения животных декапитировали, выделяли сердце, помещали его в аппарат Лангендорфа и на изолированном сердце моделировали глобальную ишемию–реперфузию сердца ($n = 8$). После окончания опыта сердца фиксировали в формалине, осуществляли стандартную парафиновую проводку, готовили парафиновые срезы задней стенки левого желудочка, которые затем окрашивали гематоксилином-эозином. Реактивные изменения тканей определяли при анализе продольных срезов миокарда, что необходимо для установления поперечной исчерченности миофибрилл, расположенных в цитоплазме мышечных клеток при помощи программы Imagescope (Электронный анализ, Россия).

Результаты. У крыс с СД2 уровень глюкозы в среднем достигал значений 9,5 – 10 ммоль/л. Курсовое введение таукардина 5 мг/кг в течение 10 дней снижало уровень глюкозы на 17 – 18% ($p < 0{,}05$). В кардиомиоцитах крыс с СД2, перенесших ишемию, площадь цитоплазмы с признаками лизиса составила 24137 ± 2001 мкм^2, или 83,8 ± 5,1 %, то есть, абсолютное число клеток миокарда обнаруживало признаки лизиса. Курсовое (10 дней) введение таукардина 5 мг/кг существенно (до 83,8 ± 5,1 %, $p < 0{,}01$) снижало процент кардиомиоцитов с признаками лизиса, площадь цитоплазмы таких клеток также резко уменьшалась до 3165,8 ± 721 мкм^2 ($p < 0{,}05$). Выявленное значительное уменьшение площади лизиса цитоплазмы мышечных клеток сердца можно объяснить сохранением (или повышением) у таукардина ряда свойств его прекурсора – таурина. Механизм действия последнего обычно связывают с участием в обмене ферментов, влияющих на образование митохондриальных цитохромов и стабилизацией мембран клеток. Предварительное исследование эффектов таукардина выявило также его гипогликемическое действие.

Заключение. Таким образом, после острой ишемии миокарда в использованной модели эксперимента развивается диффузный лизис цитоплазмы кардиомиоцитов и изменения по типу зернистой дистрофии, интерстициальный отек. Использование препарата таукардин (ИЭМ-1660) при превентивной терапии ишемии миокарда препятствует развитию выраженных дистрофических изменений в клетках сердечной мышцы.

Разработка нового косметического средства — «Отбеливающий разрыхлитель сгустков крови»

[1]Гадельшина А. А., [1,2]Уракова Н. А.

[1]Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России; [2]ООО «Институт термологии», Ижевск, urakovanatal@mail.ru

В условиях *in vitro* был разработан способ скрининга «средств-разрыхлителей сгустков крови». Для скрининга была использована модель окровавленных бинтов, прилипших к раневой поверхности. Для этого сегмент изолированной свиной, искусственной кожи или плотной картонки покрывался тампоном, приготовленным из нескольких слоев медицинского бинта, пропитывался свиной кровью и высушивался вплоть до прочного приклеивания к избранной поверхности.

Результаты проведенных исследований позволили разработать новое косметическое средство, обеспечивающее экспресс-отбеливание, разрыхление сгустков крови в окровавленных бинтах и отклеивание бинтов от поверхности кожи. В 2016 году подана заявка на выдачу патента на изобретение «Отбеливающий разрыхлитель сухой крови для размачивания бинтов, прилипших к ране» (RUS Заявка № 2016139814).

Новое косметическое средство содержит теплую бидистиллированную воду, 0,75 – 1 % перекись водорода, 1,2 % натрия гидрокарбонат и 0,5 % лидокаина гидрохлорид, поэтому представляет собой щелочной изотонический раствор с отбеливающей, растворяющей, разрыхляющей и анестезирующей активностью, который лишен местного раздражающего действия.

При этом лидокаина гидрохлорид содержится в концентрации 0,5 %, поскольку это значение концентрации является минимальным в официально признанном диапазоне концентраций, обеспечивающих эффективную терминальную анестезию местного анестетика. Поскольку раствор 0,5 % лидокаина гидрохлорида имеет осмотическую активность в пределах 80 мОсмоль/л воды, к нему добавлен натрия гидрокарбонат в концентрации 1,2 %, что обеспечивает изотоническую активность раствору. Наличие в растворе перекиси водорода в концентрации 0,75 – 1 % сохраняет в нем осмотическую активность в диапазоне 280 – 300 мОсмоль/л воды.

При этом наличие в заявленном средстве 1,2 % натрия гидрокарбоната обеспечивает ему щелочность при pH 8,4 и оптимальную буферную активность, что необходимо для придания средству оптимальной моющей и разрыхлительной активности.

Обладание раствором 0,75 – 1 % перекиси водорода щелочной активностью при pH 8,4 обеспечивает высокую скорость и эффективность разрыхления сгустков крови за счет омыляющего, разрушающего, флотационного и суспензионного действия на кровь.

Оптимальные щелочные свойства косметического средства обеспечивают химическое омыление кровавой массы на границе разделения сред и диффузионное проникновение раствора внутрь сгустков крови без повреждения поверхности кожи.

Наличие перекиси водорода обеспечивает внутритканевое высвобождение молекулярного кислорода, образование пузырьков газа в толще разжиженного сгустка крови, разрушение «монолитной» структуры сухой кровавой массы, адгезию пузырьков с разжиженными и размельченными частицами крови, отрыв этих частиц от основной массы крови и от ткани бинта, перемещение их в сторону открытой поверхности бинта и за его пределы.

При этом указанный диапазон концентраций перекиси водорода является оптимальным для эффективного и безопасного экспресс разрыхления сухой крови и отклеивания бинта от кожи. Дело в том, что в концентрации менее указанного диапазона, раствор теряет необходимую активность пенообразования и отбеливания, а в концентрации выше верхнего указанного диапазона раствор приобретает чрезмерно высокую пенообразующую активность и способность разбрызгивать брызги по сторонам от бинта.

Разработка методики определения показателя «Растворение» для таблеток нового соединения с анксиолитической активностью ГМЛ-1

Гаевая Л. М., Грушевская Л. Н., Сергеева М. С., Дуденкова М. Е., Авдюнна Н. И., Пятин Б. М.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва

Актуальность. ГМЛ-1 — новое оригинальное соединение, обладающее выраженной анксиолитической активностью. В опытно-технологическом отделе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» была разработана твердая дозированная лекарственная форма ГМЛ-1 — таблетки, 1 мг, для которой испытание «Растворение» — это один из важнейших критериев качества, подтверждающий постоянство свойств и надлежащих условий производственного процесса лекарственного препарата.

Цель: разработка методики определения показателя «Растворение» и установление нормы качества по данному показателю для твердой дозированной лекарственной формы (таблеток) ГМЛ-1, изготовленной методом прямого прессования.

Материалы и методы: исследования проведены на трех сериях таблеток ГМЛ-1 дозировкой 1 мг, на приборе Pharma Test DT 70 (Германия), тип «лопастная мешалка». Объём среды растворения 900 мл, температура 37 ± 0,5 °С, скорость вращения мешалки 50 об/мин. Среды растворения: водные растворы натрия додецилсульфата (NaDS) с концентрацией от 1 до 3 %. Пробы фильтровали через мембранный нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Количественное определение проводили методом УФ-спектрофотометрии на спектрофотометре UV-1700 («Shimadzu», Япония) при длине волны 256 нм (максимум растворов ГМЛ-1).

Результаты: субстанция ГМЛ-1 нерастворима в воде, поэтому при разработке методики было решено использовать водные растворы NaDS, экспериментально было показано, что в растворах с содержанием NaDS 1 % и 2 % субстанция ГМЛ-1 также практически нерастворима. Однако в 3 % растворе NaDS растворимость субстанции ГМЛ-1 составила около 1:4000, поэтому в качестве среды растворения был выбран 3 % раствор NaDS. При количественной оценке степени высвобождения ГМЛ-1 из таблеток рабочая концентрация его растворов составляла 0,005 мг/мл, линейная зависимость оптической плотности от концентрации растворов подтверждена в интервале от 0,002 до 0,006 мг/мл, коэффициент корреляции (r) составил 0,9995. На модельных смесях субстанции ГМЛ-1 и плацебо таблеток было показано, что относительная ошибка разработанной методики не превышает 2 %, результаты анализа не отягощены систематической ошибкой ($t_{выч.} = 0,41 < t_{табл.} = 2,36$), методика отличается хорошей сходимостью результатов, о чем свидетельствовал низкий коэффициент вариации (RSD = 2,01).

Анализ серийных образцов таблеток ГМЛ-1 показал, что уже через 10 мин в среду растворения высвобождалось более 90 % действующего вещества. Соответственно, рекомендуемая норма для включения в нормативную документацию составила «Не менее 80 % (Q) за 10 мин».

Выводы: разработана методика определения показателя «Растворение» для таблеток ГМЛ-1, доказана ее линейность, правильность и прецизионность (сходимость) в диапазоне применения. Разработанная методика может быть использована для определения показателя «Растворение» таблеток ГМЛ-1.

Анализ зависимости между химическим строением и противосудорожной активностью в ряду производных 3- и 4-бензоилпиридина

Гайдуков И. О., Литвинова С. А., Воронина Т. А, Неробкова Л. Н., Жмуренко Л. А., Мокров Г. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, gaidukov01@rambler.ru

Актуальность. Эпилепсия является одним из самых распространенных неврологических заболеваний, и по данным ВОЗ заболеваемость эпилепсией в разных странах варьирует от 1,5 до 50 случаев на 1000 человек. (Atlas. Epilepsy care in the world // World Health Organization. - Geneva, 2005; Forsgren, L. et al. 2005). Для лечения эпилепсии применяются противоэпилептические препараты (ПЭП) с различным механизмом действия, которые, однако, не удовлетворяют в полной мере требованиям клиники и имеют много побочных эффектов. Все основные ПЭП производятся за рубежом и имеют высокую стоимость, что также является одной из причин отсутствия адекватной помощи больным. В связи с вышеизложенным, поиск новых высокоэффективных и малотоксичных отечественных препаратов для лечения эпилепсии является актуальной задачей. Цель исследования: поиск соединений с противосудорожной активностью в ряду оригинальных производных оксимов 3- и 4-бензоилпиридина.

Методы исследования. В исследовании использованы оригинальные соединения, синтезированные в отделе химии НИИ фармакологии имени В. В. Закусова: ГИЖ-301, ГИЖ-292, ГИЖ-298, ГИЖ-162, ГИЖ-311, ГИЖ-277, ГИЖ-275, ГИЖ-323. Тест максимального электрошока (МЭШ) проводили на беспородных мышах-самцах с использованием прибора «RodentShockerRS» (Harvard apparatus GmbH (Германия). Электрический стимул (500/300 V/mA: 144 mA, длительность 0,3 с) проводился через корнеальные электроды и оценивалась способность соединения предупреждать тоническую экстензию конечностей и гибель животных. Тест антагонизма с пентилентетразолом (коразолом) проводили на беспородных мышах-самцах. Коразол вводили подкожно в дозе $СД_{95}$, вызывающей судороги у 95 % мышей и регистрировали клонические судороги, латентный период первого генерализованного приступа с потерей рефлекса переворачивания, время гибели и число погибших животных.

Результаты. В тесте антагонизма с МЭШ установлено, что производное 3-бензоилпиридина ГИЖ-301 в дозах 50 – 100 мг/кг достоверно уменьшает тонико-экстензорные судороги и увеличивает показатель выживаемости от 45 до 100 %. Соединения ГИЖ-292, ГИЖ-311, ГИЖ-277, ГИЖ-275 не обладали противосудорожным действием и не влияли на выживаемость мышей в диапазоне доз от 0,5 до 100 мг/кг. Производные оксимов 4-бензоилпиридина ГИЖ-298, ГИЖ-162 и ГИЖ-323 обладали дозозависимым противосудорожным эффектом, достоверно устраняя тонико-экстензорные судороги и увеличивая показатель выживаемости у мышей в тесте МЭШ. Диапазон эффективных доз для соединения ГИЖ-298 составил 40 — 150 мг/кг, тогда как соединение ГИЖ-162 проявило противосудорожную активность при введении доз 20, 40 и 80 мг/кг.

В тесте антагонизма с коразолом изучаемые соединения оказались менее эффективными, чем в тесте МЭШ. Наблюдалось только увеличение латентного периода первого приступа при введении ГИЖ-298 в дозах 20, 50 и 100 мг/кг и статистически достоверное увеличение времени гибели при введении ГИЖ-301 в дозе 100 мг/кг.

Выводы. Анализ зависимости между химическим строением и активностью в ряду производных 3- и 4-бензоилпиридина показал, что противосудорожная активность зависит от наличия этилморфолинового (ГИЖ-301, ГИЖ-298) или диметиламинопропильного (ГИЖ-162) радикалов в структуре соединений и не зависит от местоположения пиридинового кольца. Ацильные производные оксимов 3- или 4- бензоилпиридина не оказывают отчетливых противосудорожных эффектов.

Антиагрегантная и антитромботическая активность производных бензимидазола, имеющих в своей структуре экранированный фенольный заместитель

Гайдукова К. А., Сиротенко В. С., Усков Г. М.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, ksenijagajjdukva@rambler.ru

Актуальность. В условиях ишемических нарушений сосудов сердца и мозга происходит повышение тромбогенного потенциала крови и уменьшение антиоксидантных свойств органов и тканей. В ранее проведенных исследованиях на кафедре фармакологии ВолгГМУ была показана высокая антиатромботическая активность антиоксидантных средств (Кучерявенко А. Ф., 2012). Поэтому поиск соединений, обладающих бивалентным (антиагрегантным и антиоксидантным) действием является высоко актуальным.

Цель. Изучить антиагрегантную и антитромботическую активность производных бензимидазола, имеющих в своей структуре экранированный фенольный заместитель.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 10 кроликах, весом 3 – 3,5 кг и 106 белых беспородных крысах-самцах, содержащихся в условиях вивария. Антиагрегантная активность изучалась на модели АДФ-индуцированной (5 мкМ) агрегации тромбоцитов по методу на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «Биола» 220 LA (Россия) по методу Born G. в модификации Габбасова З. А. Соединения и препарат сравнения ацетилсалициловая кислота изучались в концентрации 100 мкМ. Антиоксидантную активность веществ изучали в экспериментах *in vitro* на модели аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов (ПОЛ). Соединения исследовали в диапазоне концентраций $1 \cdot 10^{-7}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ М. В качестве субстрата использовали 4 % гомогенат печени крыс. Реакцию инициировали 50 мМ раствором аскорбиновой кислоты. О скорости окисления судили по накоплению малонового диальдегида в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Оптическую плотность окрашенного продукта измеряли при длине волны 532 нм на спектрофотометре PD-303 UV в кювете с длиной оптического пути 10 мм. В качестве препаратов сравнения использовали дибунол. Расчет IC_{50} выполнялся с применением регрессионного анализа в программе Microsoft Excell. Антитромботическую активность соединений и препаратов сравнения (ацетилсалициловая кислота и тиклопидин) исследовали при пероральном введении на модели артериального тромбоза, индуцированного аппликацией 50 % р-ра $FeCl_3$(III) на сонную артерию крыс. Для определения величины ED_{50} исследуемое соединение и препараты сравнения вводились в нескольких дозах. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы GraphPad Prism версии 5.0 с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. В ходе изучения новых производных бензимидазола на предмет ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и ПОЛ было найдено 13 высокоактивных веществ, проявляющих бивалентное действие. Наиболее активным в отношении ингибировании агрегации тромбоцитов оказалось соединение под шифром РУ-1144. На модели тромбоза сонной артерии крыс соединение РУ-1144 и препараты сравнения дозозависимо пролонгировали время образования тромба. По величине ED_{50} исследуемое соединение превосходило тиклопидин и ацетилсалициловую кислоту в 3,5 раза.

Выводы. В результате изучения новых производных бензимидазола, имеющих в своей структуре экранированный фенольный заместитель, было показано, что три соединения под шифрами РУ-1144, РУ-1261 и РУ-1263 проявили высокую антиагрегантную и антиоксидантную активности. Соединение РУ-1144 обладает выраженным антитромботическим действием, превосходя препараты сравнения тиклопидин и ацетилсалициловую кислоту.

Поиск и разработка антиаритмика III класса, обладающего положительными плейотропными свойствами, среди новых производных индола

Галенко-Ярошевский П. А., Богус С. К.

Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Galenko.Yarochevsky@gmail.com

Актуальность. Сложность и многообразие нарушений ритма сердца, а также не всегда достаточная эффективность антиаритмических лекарственных средств (ЛС) и наличие у них побочных эффектов диктуют необходимость создания новых более эффективных и менее токсичных препаратов соответствующей направленности действия.

Среди множества сердечных аритмий особого внимания заслуживает фибрилляция предсердий (ФП), которая настолько распространена, что зачастую рассматривается как приемлемая альтернатива нормальному синусовому ритму. ФП ассоциирована с артериальной гипертензией, кардиомиопатиями, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и другими заболеваниями.

Важно, чтобы препараты, используемые при нарушениях сердечного ритма, в особенности в случаях ФП, обладали положительными плейотропными свойствами, в частности антиишемическим (антиангинальным) и антитромбогенным (антиагрегантным).

Исходя из вышеизложенного, в нашей работе особое внимание обращено на поиск и разработку антиаритмического средства, способного проявлять высокую активность при ФП, а также обладать антиишемическим и антиагрегантным свойствами.

Цель. Поиск и разработка антиаритмика III класса с сочетанной антиишемической и антиагрегантной активностью среди 1,2- и 1,3-дизамещенных производных индола и обоснование перспективы создания на его основе ЛС.

Материалы и методы. Проведено изучение 105 новых 1,2- и 1,3-дизамещенных производных индола, синтезированных на кафедре химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета Южного федерального университета. В основу исследований положено «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012). При углубленном изучении противофибрилляторного действия вещества-лидера широко использовались методы молекулярного докинга, микроэлектродной техники и локальной фиксации потенциала (patch clamp).

Результаты и их обсуждение. Выявленное в процессе направленного скрининга соединение с лабораторным шифром SS-68 обладает высокой противофибриляторной активностью, превосходящей таковую амиоадарона и нибентана; не индуцирует полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (torsade de pointes). Механизм антиаритмического действия SS-68 связан с блокадой ацетилхолинзависимого калиевого тока, кальциевого тока L-типа, быстрого и ультрабыстрого калиевых токов задержанного выпрямления, а также M_2-холино- и β_1-адренорецепторов кардиомиоцитов.

В условиях ишемизированного миокарда SS-68 повышает объемную скорость коронарного кровотока, создает в миокарде кислородный резерв, снижает артериальное давление, урежает частоту сердечных сокращений, увеличивает коллатеральное кровообращение, уменьшает потребление миокардом кислорода.

Соединение SS-68 обладает выраженным антиагарегантным действием, превосходя в 3 раза ацетилсалициловую кислоту в опытах *in vivo*. Антитромбоцитарная активность SS-68 характеризуется Са-блокирующим действием, потенцированием цАМФ-ответа, торможением внутриклеточных механизмов передачи стимулирующего сигнала, вызванного активацией рецепторов коллагена.

Вывод. Соединение SS-68, обладающее высокой противофибрилляторной, антиишемической и антиагрегантной активностью перспективно в плане создания на его основе антиаритмического ЛС III класса с антиишемическим и антитромбогенным свойствами.

Влияние цитрокарда на тревожность, болевую чувствительность и моторные нарушения у животных, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации

Ганзикова Н. С., Малюженко И. В., Багметова В. В.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, ganzikova1@rambler.ru

Актуальность. Алкоголь — распространенный токсичный ксенобиотик, сочетает свойства медицинского препарата, естественного метаболита и пищевого продукта. Молекула этанола имеет идеальный гидрофильно-липофильный баланс, который создает высокий потенциал для распределения во всех жидкостях и тканях организма, способствует проникновению через гистогематические барьеры и клеточные мембраны, в том числе в центральной нервной системе (ЦНС). Эти свойства этанола позволяют использовать его в качестве нейротоксического агента для моделирования нейродегенеративных нарушений в ткани головного мозга. Фармакологами Волгоградского государственного медицинского университета и химиками Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена разрабатывается новое средство цитрокард (цитрат фенибута), проявившее выраженное нейропротекторное действие на моделях острого и хронического стресса, нарушений мозгового кровообращения.

Цель: изучение влияния цитрокарда на тревожность, болевую чувствительность и моторные нарушения у животных, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации.

Материалы и методы. Исследование выполнено в соответствии с Приказом МЗ РФ от 01.04.2016 № 199н и требованиями Директивы 2010/63/EU от 22.09.2010 г. Эксперименты проводили на 5-месячных нелинейных белых крысах самцах (220 – 240 г), содержавшихся в стандартных условиях вивария. Животным опытных групп и позитивного контроля (ПК) на 20 недель заменяли питьевую воду 5 % этиловым спиртом с сахарозой (5 г сахара на 100 мл 5 % этанола). Группа негативного контроля (НК) получала отстоянную водопроводную воду. После отмены алкоголизации животным лечебным курсом ежедневно 1-кратно, в одно и то же время вводили внутрибрюшинно в дистиллированной воде в эффективных дозах цитрокард и препарат сравнения винпоцетин — 50 и 6 мг/кг соответственно. Контрольные крысы получали дистиллированную воду. Влияние соединений на эмоциональные и сенсомоторные нарушения изучали с использованием модели ситуативной тревоги «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) (НПК «Открытая Наука», Россия); теста для изучения болевой чувствительности — tail-immersion; теста для выявления нарушений мышечного тонуса и координации движений — RotaRod (ООО «Нейроботикс», Россия). Тесты выполняли дважды на 7 – 8-й и 21 – 22-й дни введения соединений. Статистическая обработка результатов: ранговый однофакторный анализ Краскела-Уоллиса, критерий Данна.

Результаты и их обсуждение. У животных группы ПК в тесте ПКЛ отмечалась повышенная тревожность: статистически значимо снижалось время пребывания в открытых рукавах, количество заходов в них, а также свешиваний с них по сравнению с показателями группы НК. В тесте tail-immersion у животных этой группы выявлено снижение латентного периода отдергивания хвоста из горячей воды — снижение порога болевой чувствительности, в тесте RotaRod — уменьшение времени удержания на вращающемся барабане — нарушение координации движений. Данные нарушения регистрировались как при первом, так и повторном тестировании. Цитрокард и, в меньшей степени, винпоцетин уменьшали проявления тревоги у животных, способствовали повышению порога болевой чувствительности и уменьшению выраженности нарушений координации движений. Перечисленные эффекты говорят о наличии у цитрокарда и винпоцетина нейропротекторных свойств на данной модели повреждения мозга.

Выводы. Цитрокард подавляет эмоциональные и сенсомоторные нарушения у животных, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации — проявляет нейропротекторное действие, по выраженности которого статистически значимо превосходит винпоцетин.

Применение количественной фармако-ЭЭГ для оценки эффективности нейропротекторных лекарственных средств

Ганцгорн Е. В., Хлопонин Д. П., Макляков Ю. С., Куделина О. М., Сафроненко А. В.

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, gantsgorn@inbox.ru

Актуальность. Применение нейрофизиологических методов исследования, в частности, электроэнцефалографии (ЭЭГ) в значительной мере расширяет возможности мониторинга эффективности терапии различных церебральных нарушений. Однако исследования, посвященные анализу ЭЭГ-показателей на фоне фармакологических воздействий, то есть с применением методических приемов количественной фармако–ЭЭГ (КФЭЭГ) в условиях цереброваскулярных расстройств, немногочисленны.

Цель. На основании показателей КФЭЭГ и выживаемости крыс провести сравнительную оценку эффективности профилактического применения комбинаций нейропротекторов при острой церебральной ишемии (ОЦИ).

Материалы и методы. Эксперименты были выполнены на 60 нелинейных крысах-самцах. За 2 недели до моделирования ОЦИ животные были разделены на 4 группы (гр.) по 10 крыс в каждой: 2 гр. контроля (15 крыс в дальнейшем составили гр. ложнооперированных (ЛО), а 15 — подверглись ОЦИ путем перевязки обеих сонных артерий (гр. ИШ)), получавших физ. раствор в дозе 0,2 мл/сут внутрибрюшинно (в/б), и 2 опытные гр., которым 14 дней в/б вводились пирацетам в дозе 300 мг/кг/сут с мелаксеном в дозе 0,25 мг/кг/сут (гр. ПМ) и винпоцетин в дозе 4 мг/кг/сут с мелаксеном в дозе 0,25 мг/кг/сут (гр. ВМ), а затем — моделировалась ОЦИ. За 5 дней до ОЦИ всем животным вживлялись электроды в соматосенсорную кору и гиппокамп. ЭЭГ регистрировалась на ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131 – 03» до и через 24 часа после ОЦИ. Оценивались показатели ОЗМ (%) для дельта (Δ-), тета (θ-), альфа (α-) и бета (β-) частотных диапазонов ЭЭГ. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета *Statistica 6.0* (*ANOVA*/MANOVA, критерий Фишера).

Результаты и их обсуждение. Анализ выживаемости крыс показал, что в гр. ИШ ОЦИ приводила к гибели 65 % животных, а среди опытных гр. минимальная летальность (20 %) наблюдалась в гр. ВМ.

При анализе биоэлектрической активности головного мозга (ГМ) крыс через 24 ч после моделирования ОЦИ в гр. ИШ были зафиксированы максимальные патологические изменения ЭЭГ-показателей: представительство Δ-частотного диапазона существенно превышало таковое у θ-ритма, наблюдалась редукция общей суммарной спектральной мощности ЭЭГ (в среднем, на 15 – 30 % от первоначальных значений), снижение ОЗМ быстроволновых диапазонов в коре, увеличение проявлений межполушарной асимметрии. Выявленные нами сведения, в соответствии с данными литературы, являются ЭЭГ-индикаторами церебральной гипоксии.

Наибольшая сохранность ритмов и их распределения в ЭЭГ была зарегистрирована в гр. ВМ: хотя ОЗМ θ-, α- и β-ритмов были несколько ниже своих исходных значений, но θ-частотный диапазон доминировал над Δ-активностью, что указывает на бодрствующее состояние ГМ животных в этой гр. Важно отметить, что ОЗМ θ- и α-частотных диапазонов были близки, в то время как Δ-активности — даже немного ниже, а β-ритма — несколько выше соответствующих показателей в гр. ЛО. Принимая во внимание тот факт, что столь благоприятные ЭЭГ-показатели коррелировали с максимальной выживаемостью животных, совокупность зафиксированных данных следует расценивать в качестве информативного нейрофизиологического маркера эффективности превентивного применения комбинации винпоцетина с мелаксеном в целях нейропротекции.

Выводы. Результаты выполненного сравнительного анализа выживаемости и частотно-пространственной организации ЭЭГ-показателей крыс при ОЦИ доказали целесообразность использования методических приемов фармако-ЭЭГ для оценки специфического влияния нейропротекторных лекарственных средств на биоэлектрическую активность ГМ и эффективности их профилактического применения.

Цереброваскулярные эффекты агониста и антагониста глутаматных рецепторов

Ганьшина Т. С., Масленников Д. В., Курза Е. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, toma2902@mail.ru

При ишемии мозга первостепенное значение имеет восстановление нарушенного кровообращения в пораженных зонах с целью нормализации его деятельности. При ишемии наблюдается нарушение баланса между возбуждающими и тормозными процессами в центральной нервной системе, а также выявлен каскад глутамат-кальциевых процессов, приводящий к необратимым повреждениям нервной ткани.

В связи с этим, **целью** настоящего исследования явилось изучение взаимодействия глутамат и ГАМК-ергических механизмов регуляции мозгового кровообращения в условиях ишемии и, в частности, цереброваскулярных эффектов глутаминовой кислоты и антагониста глутаматных рецепторов — МК-801 и выяснение механизма их цереброваскулярных эффектов.

Исследование выполнено на 28 наркотизированных (хлоралгидрат 350 – 400 мг/кг, внутрибрюшинно) нелинейных крысах-самцах массой 250 – 300 г. Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью методики лазерной допплеровской флоуметрии. Для регистрации локального мозгового кровотока (ЛМК) в теменной области коры головного мозга крыс использовали флоуметр ALF-21 фирмы «Transonic SystemInc.» (США). Одновременно регистрировали изменения артериального давления (АД). Запись показателей кровотока и АД производили на полиграфе фирмы «BIOPAK» (США), соединенным с персональным компьютером. Глобальную ише-

мию у крыс вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40 – 50 мм рт. ст. методом кровопускания с последующей реинфузией. Исследуемые вещества: глутаминовая кислота (50мг/кг, Sigma-Aldrich; МК-801 (0,5 мг/кг, Tocris Biocienes, UK; бикукуллин (0,5 мг/кг, Serva) вводили в бедренную вену животных. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Stastistika 8,0 (Statistika Inc., США). Данные представлены в виде медианы.

Глутаминовая кислота у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии вызывает увеличение ЛМК в среднем на 15,5 % в отличие от интактных животных, у которых ЛМК снижался, и небольшое повышение АД (на 6,5 %). На фоне предварительного введения блокатора NMDA-рецепторов МК-801 глутаминовая кислота увеличивает ЛМК на 4,5 % ($p \leq 0,05$ к контролю). При введении глутаминовой кислоты на фоне действия блокатора ГАМК$_A$-рецепторов бикукуллина она не оказывала сосудорасширяющего действия, характерного для контрольных опытов. Полученные данные указывают на то, что в цереброваскулярном эффекте глутаминовой кислоты принимают участие как MNDA-, так и ГАМК$_A$-рецепторы.

Если у интактных крыс МК-801 вызывает увеличение ЛМК на 16 %, то у крыс после глобальной преходящей ишемии мозга это увеличение составляет в среднем 57,1 % ($p \leq 0,05$ по сравнению с интактными). Уровень АД у крыс в этих условиях практически не изменяется. Цереброваскулярный эффект МК-801 устраняется или ослабляется блокатором ГАМК$_A$-рецепторов бикукуллином. Таким образом, в реализации цереброваскулярной активности антагониста NMDA-рецепторов также принимают участие ГАМК-ергические механизмы регуляции тонуса сосудов мозга.

Результаты проведенного исследования, указывают на то, что ГАМК$_A$–рецепторы сосудов мозга играют решающую роль в реализации сосудорасширяющего противоишемического действия глутаматергических веществ. Следовательно, выявленное при ишемическом поражении мозга нарушение баланса между возбуждающими и тормозными процессами характерно только для нервной ткани и не распространяется на сосудистую систему мозга.

Взаимоотношение димефосфона с противотуберкулезным препаратом изониазидом

Гараев Р. С., Кашапов Л. Р., Ситенков А. Ю. Валеева И. Х., Семина И. И.

Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, garaevrs@mail.ru

Актуальность. По данным литературы димефосфон при совместном применении с изониазидом для лечения туберкулеза улучшает результаты лечения. Авторы объясняют механизм этого синергизма повышением иммунитета у пациентов под влиянием димефосфона. Однако взаимоотношение этих двух препаратов остается малоизученным.

Цель — оценить влияние димефосфона на токсичность и фармакокинетические параметры противотуберкулезного препарата изониазида.

Методика. Токсичность изониазида определяли при подкожном (п/к) введении через 15 мин после инъекции димефосфона в дозе 1000 мг/кг внутрибрюшинно (в/бр) и для интактных мышей. Результаты обрабатывали по методу Беренса. Среднюю смертельную дозу (ЛД$_{50}$) вычисляли, используя графический метод. Дозу димефосфона, предупреждающую гибель 50 % мышей (ЕД$_{50}$), отравленных смертельной дозой изониазида (170 мг/кг, п/к), определяли также методом Беренса. Содержание изониазида и продукта его взаимодействия с димефосфоном (изоникотиноилгидразоновый производное димефосфона) в крови, мозге и легких определяли ВЭЖХ-методом. Хроматографические условия были следующими: элюент — 0,05 % ацетатный буфер (pH = 6,0) — Ацетонитрил (0,97:0,03, v/v) в градиентном режиме. Скорость потока элюента — 0,2 мл/мин. Объем вводимой пробы (инжектор — «Rheodyne») — 20 мкл. УФ-детектор при длине волны — 263 нм. Изониазид и его комбинацию с димефосфоном вводили крысам в/б в дозах, соответственно, 100 мг/кг + 200 мг/кг и 100 мг/кг + 1000 мг/кг. Животных забивали через 1 и 2 часа после введения препаратов. Во время забоя брали кровь, затем извлекали головной мозг и легкие и готовили гомогенаты органов. После центрифугирования проб крови и гомогенатов мозга и легких при 10000 об/мин в течение 5 минут отбирали 0,1 мл надосадочной жидкости. К ней добавляли 0,2 мл охлажденного метанола, встряхивали. После центрифугирования 20 мкл надосадочной жидкости анализировали методом ВЭЖХ.

Результаты и их обсуждение. При отравлении мышей изониазидом димефосфон в дозе 1000 мг/кг полностью предупреждает судороги животных и снижает их летальность по параметру ЛД$_{50}$ в 1,57 раза. ЕД$_{50}$ димефосфона при отравлении изониазидом равна 866,7 ± 32,4, что составляет 1:5 от ЛД$_{50}$ препарата. Изучение влияния димефосфона на фармакокинетику изониазида показало, что димефосфон как в дозе 200 мг/кг, так и 1000 мг/кг снижает уровень изониазида в крови и тканях крыс. Этот эффект был достоверно более высоким при применении димефосфона в дозе 1000 мг/кг, чем в дозе 200 мг/кг. Более того в крови и тканях крыс, получавших комбинацию димефосфона с изониазидом (1000 мг/кг + 100 мг/кг, соответственно) на хроматограмме определялся пик при длине волны 263 нм, по характеристикам, совпадающий с пиком изоникотиноилгидразонового производного димефосфона. Этот аналог димефосфона ранее был синтезирован в ИОФХ им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН Б. И. Бузыкином с сотрудниками. Доказано, что соединение является в 13,4 раза менее токсичным, чем изониазид, а противотуберкулезная активность его ниже, чем у изониазида в 10 раз (Бузыкин с соавт., 2013). Эти данные позволяют предположить о возможности химического взаимодействия димефосфона с изониазидом в организме с образованием менее токсичного продукта и о вкладе этого механизма в реализацию антагонизма димефосфона с изониазидом. При этом нельзя не учесть, что димефосфон является антидотом не только изониазида, но и другого блокатора ГАМК-ергических систем — коразола (Студенцова И. А., Гараев Р. С., 1969). Поэтому влияние димефосфона на ГАМК-ергические системы заслуживает более детального изучения.

Вывод. В антагонизме димефосфона с изониазидом может играть роль два механизма: химическое взаимодействие в организме с образованием продукта, менее токсичного, чем изониазид и ГАМК-позитивное действие димефосфона.

Сравнение регуляторных показателей двух классов лекарств: ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Гараева А. Ф., Зиганшина Л. Е.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, НОЦ доказательной медицины Кокрейн Россия, Казань, aizira1993@mail.ru

Актуальность. К настоящему времени создано и внедрено в практику большое число лекарственных препаратов, которые могут, как излечить, так и ухудшить состояние пациента [1]. Несмотря на их очевидный избыток на рынке, это не улучшило качество медицинской помощи [2]. Одобряемые к применению лекарственные препараты представлены как оригинальными (брендовым), так и воспроизведенными или генерическими. Генерические препараты выпускают под международными непатентованными наименованиями (МНН), или в виде брендированных генериков. Особенно интересна и до сих пор не совсем понятна отечественным регуляторам категория препаратов «me-too» («я тоже»). Они представляют собой средства одной и той же фармакологической группы, с хорошо известной химической структурой, различаются минимальными ее модификациями без сколько-нибудь значимой дополнительной клинической пользы в отношении исходов для пациентов и систем здравоохранения [3]. Группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) являются примерами таких лекарств.

Цель исследования. Количественный анализ показателей регистрации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II в Российской Федерации в сравнении с таковыми ведущих лекарственных регуляторов.

Материалы и методы. Мы проанализировали полный список ИАПФ и БРА в соответствии с ATC-DDD классификационной системой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и сравнили регистрационные показатели 4 национальных регуляторов: России (ГРЛС), США (FDA), Европейского Союза (EMA) и Австралии (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Результаты и их обсуждение. Наибольшее число препаратов ингибиторов АПФ зарегистрировано на территории РФ (n = 135), наименьшее — в объединённой Европе (n = 27). Лекарственные средства Имидаприл, Делаприл и Темокаприл не зарегистрированы ни одним из регуляторов. При подсчете числа зарегистрированных торговых марок по каждому МНН мы выявили, что в России лидируют лизиноприл (39 торговых марок) и каптоприл (26), в США — лизиноприл (15) и эналаприл (13), в Европе периндоприл (18), в Австралии лизиноприл (23) и рамиприл (19). В группе БРА иная ситуация: наибольшее общее число торговых марок зарегистрировано в Австралии (127), наименьшее — в Европе (8). Тазосартан не зарегистрирован ни одним из регуляторов. На территории РФ наибольшее число разрешенных к применению торговых марок имеют лозартан (27) и валсартан (14), в США — лозартан (21) и ирбесартан (19), в Австралии — ирбесартан (42) и телмисартан (36), в Европе — ирбесартан (n = 4).

Выводы. В России зарегистрировано наибольшее число международных непатентованных наименований и торговых марок ингибиторов АПФ. Регистрационные показатели отечественного лекарственного регулятора подобны таковым американского регулятора (FDA) с превышением по большинству показателей.

Литература

1. Сычев Д. А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / учеб. пособие. — СПб.: ЦОП «Профессия», 2016. — 224 с., ил. ISBN 978 – 5-91884-089-4.
2. Зиганшина Л. Е. Концепция основных лекарств и этические критерии всемирной организации здравоохранения продвижения лекарств: история и уроки для развития отечественной фармацевтической отрасли / Л. Е. Зиганшина, Р. Р. Ниязов, А. У. Зиганшин // Казанский медицинский журнал, 2013 г., том 94, № 1, с. 95 – 100.
3. Гётше П. К. Смертельно опасные лекарства и организованная преступность. Как большая фарма коррумпировала здравоохранение / перевод с английского. — Москва: издательство «ЭКСМО», 2016. — 464 с. ISBN 978-5-699-85919-1.

Работа выполнена за счет средств субсидии выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно- образовательных центров.

ГСБ-106 — дипептидная молекула, обладающая антидепрессивным действием

Гарибова Т. Л., Котельникова С. О., Крайнева В. А., Таллерова А. В., Вальдман Е. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, T_Garibova@mail.ru

Депрессии занимают одно из первых мест по распространенности среди других психических заболеваний. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о вовлечении в патогенез депрессии нейротрофинов, в частности, мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Показано, что низкие уровни BDNF в ЦНС приводят к повреждению структур мозга и развитию депрессивных состояний, а применение антидепрессантов или введение BDNF корректирует эти нарушения (H. Yu, Z. Y. Chen, 2011; E. Castrřn, M. Kojima, 2017). Вместе с тем, терапевтическое использование самого BDNF ограничивается рядом негативных факторов: нестабильностью в биологических жидкостях, плохой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, наличием побочных эффектов. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» сконструирован и синтезирован низкомолекулярный миметик BDNF ГСБ-106, представляющий собой замещенный димерный дипептид, гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) и показано, что ГСБ-106 активирует специфические для BDNF TrkB рецепторы и их основные пострецепторные сигнальные пути MAPK/ERK и PI3K/AKT (Т. А. Гудашева и др. 2012, 2013; С. Б. Середенин, Т. А. Гудашева, 2011). В исследованиях на животных (мыши, крысы) установлено, что ГСБ-106 в широком диапазоне доз (0,1 — 5 мг/кг) обладает антидепрессивным действием на различных моделях депрессивноподобного состояния (иммобилизация в тестах по Порсолту и подвешивания мышей за хвост, метод выученной беспомощности, стресс социального поражения и др.). Эффект соединения реализуется при различных способах введения (внутрибрюшинно, интрагастрально), как при однократном, так и при повторном или длительном введении животным. Помимо основного антидепрессивного эффекта, димерный дипептидный миметик 4-й петли BDNF, гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) ГСБ-106 обладает дополнительными позитивными нейропсихотропными свойствами. Нейропротекторная активность соединения выявляется на моделях геморрагического инсульта (интрацеребральная посттравматическая гематома, ИПГ) и болезни Альцгеймера (интрацеребровентрикулярное введение амилоида-β (25 – 35). У крыс с ИПГ ГСБ-106 ослабляет неврологические нарушения и уменьшает гибель крыс, а на модели БА соединение существенно корректирует нарушения пространственной памяти. При парэнтеральном введении в малых дозах у соединения выявлены антиамнестический и противогипоксический эффекты. ГСБ-106 ослабляет амнезию условного рефлекса пассивного избегания, вызванную максимальным электрошоком или скополамином, увеличивает продолжительность выживания мышей в условиях экспериментальной гипоксии. Соединение малотоксично и имеет ряд преимуществ перед наиболее распространенным антидепрессантом амитриптилином. После длительного введения ГСБ-106 не наблюдается толерантность и синдром отмены. Соединение не вызывает нежелательных побочных эффектов седативного и миорелаксантного характера. ГСБ-106 был создан как миметик BDNF, способный селективно активировать фосфорилирование TrkB рецепторов и его сигнальных путей ERK и AKT вовлеченных в нейрональную выживаемость и этим, возможно, и определяется его антидепрессивный эффект и нейропротективные свойства. Полученные в настоящем исследовании данные об антидепрессивной активности низкомолекулярного миметика BDNF ГСБ — 106 подтверждают гипотезу о вовлечении BDNF в патогенез различных форм депрессивных состояний и открывают перспективу разработки на основе вновь синтезированного соединения нового оригинального по структуре и механизму действия антидепрессанта.

Влияние извлечения из кампсиса укореняющегося (campsis radicans) на некоторые виды гипоксии

Геращенко А. Д

Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, anastasia gerashchenko@mail.ru

Актуальность. Гипоксия занимает важное место среди экстремальных состояний. Физиологические механизмы состояния напряжения наблюдаются в условиях высокогорной адаптации, в аварийных ситуациях, физическом перенапряжении, резких колебаниях температуры окружающей среды.

Повысить сопротивляемость организма в условиях недостатка кислорода возможно с помощью фармакологической коррекции средств, обладающих антигипоксическим видом активности. Арсенал данных препаратов ограничен, либо не полностью отвечает требованиям из-за небольшой эффективности. Особое внимание необходимо уделять природным объектам, поскольку при сопоставимой эффективности безопасность применения природных соединений выше, нежели чем у продуктов химического синтеза.

Цель. Провести анализ антигипоксической активности растительного объекта на различных видах гипоксии.

Материалы и методы. Исследование антигипоксической активности проводили на 2 моделях гипоксии: гистотоксической и гиперкапнической. Гиперкапническая и гистотоксическая модель воспроизводилась на беспородных мышах массой 20 – 25 г. Животные были рандомизированы по весу, после чего разделены на четыре равные группы по 10 особей в каждой. Первая группа — негативный контроль (НК) (n = 10), получала 0,9 % раствор хлористого натрия, вторая группа (n = 10), получала извлечение из кампсиса укореняющегося в дозировке 100 мг/кг, в качестве препаратов сравнения служили Метапрот, третья группа(n = 10), в дозе 25 мг/кг и Гипоксен, который вводили в дозировке 150 мг/кг, четвертая группа(n = 10). Данные вещества вводили интрагастрально в эквивалентном объёме за 60 минут до эксперимента.

Гистотоксическую гипоксию моделировали путем введения (внутрибрюшинно) нитропруссида натрия в дозе 20мг/кг. Учитывали также продолжительность жизни мышей в минутах.

Гипоксию с гиперкапнией у мышей вызывали помещением каждого животного в аптечный штанглаз из прозрачного стекла с притертой стеклянной пробкой объемом 250 мл. Стеклянную пробку штанглаза смазывали вазелином. После посадки животного в штанглаз фиксировалось время наступления смерти.

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики. Межгрупповые различия анализировались параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. В качестве параметрического критерия использован критерий Стьюдента. В качестве непараметрического критерия — U-критерий Манна – Уитни. Достоверными считали различия между сравниваемыми величинами при $p \leq 0{,}05$. Для статистической обработки результатов использовали пакет программ «Stat Plus 2009».

Результаты и обсуждение. В результате эксперимента было установлено, что в группе крыс, получавших кампсис укореняющийся, при гистотоксической гипоксии наблюдалось увеличение жизни мышей на 46,5 % относительно группы негативного контроля (НК) ($p \leq 0{,}05$). Статистически достоверных отличий между группами крыс, получавших препараты сравнения (Метапрот и Гипоксен) и группой, получавших кампсис укореняющийся, установлено не было.

При воспроизведении гиперкапнической гипоксии препараты сравнения Метапрот и Гипоксен увеличивали продолжительность жизни мышей на 52,4 % и 92,4 % соответственно, относительно группы НК. В группе мышей, получавших кампсис укореняющийся, наблюдалось также увеличение продолжительности жизни животных относительно группы негативного контроля на 85,5 %($p \leq 0{,}05$). При сравнении времени жизни мышей в группах, получавших препараты сравнения, с группой, получавшей кампсис укореняющийся, достоверных отличий установлено не было.

Выводы. Данное природное извлечение из капмсиса укореняющегося (campsis radicans) по антигипоксической активности не уступало препаратам сравнения. Данное извлечение может быть рекомендовано для более детального изучения в фармакологическом направлении.

Эффективность коррекции стандартизированным раствором бишофита состояния сперматогенеза у крыс-самцов с экспериментальной гипомагнезиемией

Гетманенко А. Ю., Спасов А. А., Бугаева Л. И., Лебедева С. А., Коржова Т. М., Кузубова Е. А., Мальцев М. В.

НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России, Волгоград, dustgod@mail.ru

Актуальность. В научной литературе широко освещены негативные последствия влияния магнийдефицитного состояния на мужскую репродуктивную систему. В связи с этим представляет интерес изучение возможности фармакологической коррекции нарушений мужской генеративной функции, вызванных дефицитом магния, стандартизированным раствором минерала бишофит (СРБ).

Цель. Изучить влияние СРБ на состояние сперматогенеза крыс-самцов с алиментарным дефицитом магния.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 90 нелинейных половозрелых белых крысах-самцах исходной массой 180 – 200 г, разделенных на 3 равные группы (1 — интактный контроль; 2 — животные с гипомагнезиемией; 3 — животные с гипомагнезиемией, получавшие бишофит).

Исследования проводили в 2 этапа. *На 1-м этапе* для моделирования алиментарного дефицита магния крысы 2-й и 3-й групп в течение 2-х месяцев содержались на диете без солей магния AIN-76 (MP Biomedicals, Ohyo, США). Животные 1-й группы содержались на обычном рационе. По окончании 1-го этапа у всех животных измеряли уровень магния в плазме крови и эритроцитах спектрофотометрическим методом (критерием развития гипомагнезиемии считали снижение уровня магния в эритроцитах от 1,7 ммоль/л). *На 2-м этапе* исследований 3-й группе самцов начинали вводить внутрижелудочно 2-месячным курсом СРБ в дозе 0,01 мл/кг (экспериментально доказанная терапевтическая доза), при этом 2-я и 3-я группы продолжали получать магнийдефицитную диету. По окончании 2-го этапа повторно измеряли уровень магния. Состояние генеративной функции самцов на фоне дефицита магния и после его коррекции минералом бишофит оценивали по окончании 1-го и 2-го этапов исследования после эвтаназии и некропсии животных по показателям: индекса сперматогенеза, общего количества сперматозоидов (ОКС, млн.), содержания неподвижных и патологических форм (в %), времени подвижности сперматозоидов (мин.), морфометрическим характеристикам гонад.

Результаты и обсуждение. По окончании 1-го этапа у самцов, находившихся на магнийдефицитной диете, было установлено падение эритроцитарного уровня магния ниже 1,7 ммоль/л. В спермиограмме у этих самцов отмечено снижение ОКС на 47,7 % ($p < 0{,}05$), повышение числа неподвижных и патологических форм сперматозоидов на 63,9 % и 21,9 % ($p < 0{,}05$) и снижение индекса сперматогенеза на 4,7 % (p 0,05) по отношению к интактному контролю.

По окончании 2-го этапа у самцов 2-й группы уровень магния оставался сниженным (1,0 ммоль/л), тогда как у 3-й группы наблюдалось частичное восстановление уровня эритроцитарного магния (1,8 ммоль/л). У самцов во 2-й группе сохранялись изменения состояния сперматогенеза относительно интактного контроля: снижение ОКС на 48 % (p 0,05), времени подвижности сперматозоидов на 45 % (p 0,05), увеличение числа их патологических форм на 81,8 % (p 0,05). Индекс сперматогенеза достоверно уменьшался на 11,9 % ($p < 0{,}01$). В то же время в спермиограмме 3-й группы самцов относительно 2-й группы отмечено достоверное возрастание ОКС (в 3,5 раза, $p < 0{,}01$), времени подвижности сперматозоидов (в 2 раза, $p < 0{,}05$) и индекса сперматогенеза (на 12,8 %, $p < 0{,}05$). Количество патологических и неподвижных форм сперматозоидов во 2-й и 3-й группах значимо не различалось.

Выводы. Стандартизированный раствор минерала бишофит способствует активизации сперматогенеза у крыс-самцов с алиментарной гипомагнезиемией, что может свидетельствовать об эффективности его применения для коррекции дефицита магния.

К вопросу разработки инновационных радиозащитных лекарственных средств на основе метаболитов стероидных гормонов

Гладких В. Д., Козлов С. В.

Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России, Московская обл., Химки. Gladkich2007@rambler.ru

Актуальность. Одной из первостепенных задач по осуществлению комплекса мероприятий, направленных на развитие ресурсного обеспечения функциональных элементов национальной системы радиационной безопасности, является разработка инновационных медикаментозных средств профилактики и терапии радиационных поражений. Радиозащитное действие эстрогенов было выявлено еще в 1940-х гг. [Treadwell A. et al., 1943; Patt H. et al., 1949]. В 1950–60-х гг. экспериментально показано, что после введения эстрогенов или их синтетических нестероидных аналогов развивается состояние гиперэстрогенизма, сопровождающееся длительным (до 2–3 недель) повышением общей неспецифической устойчивости организма к действию радиации [Сусликов В. Н., 1963; Flemming K. et al., 1965]. В настоящее время из гормональных препаратов, обладающих противолучевыми свойствами, наиболее широко исследуется производное дегидроэпиандростерона — Δ5-андростендиол-3β, 17β (5-AED). Апробированный на различных биологических моделях, препарат оказался эффективным в условиях как острого, так и пролонгированного облучения и рассматривается как один из наиболее перспективных потенциальных радиопротекторов широкого спектра действия [Singh V. R. et al., 2014, 2015].

Целью настоящего исследования является разработка лекарственных форм радиопротекторов на основе 5-AED, обладающих высокой биодоступностью.

Методы исследования, результаты и их обсуждение. Основной проблемой, стоящей на пути создания лекарственной формы 5-AED и её использования в качестве радиопротектора длительного действия, является его низкая растворимость в воде. В литературе описаны различные подходы увеличения биодоступности стероидов посредством микронизации субстанции

5-AED или приготовление композиций на основе 5-AED в полиэтиленгликолях (ПЭГ) с различной молекулярной массой. При воспроизведении этих работ нами обнаружено, что подкожное введение композиции 5-AED в ПЭГ-400 приводит к неоднозначным и плохо воспроизводимым результатам, что, по-видимому обусловлено низкой биодоступностью препарата.

Для увеличения биодоступности 5-AED нами использовались классические методы биохимии и фармакологии стероидных препаратов. В организме млекопитающих стероиды претерпевают превращение в сульфаты под действием кофактора 3′-фосфоаденозин-5′-фосфосульфата в присутствии фермента сульфортрансферазы, и в дальнейшем транспортируются белками переносчиками [Testa B., 2007]. В тоже время большинство сульфатов стероидов в виде неорганических солей в водных растворах обладают низкой стабильностью по причине их сольволиза водой, как растворителем [Bernstein S., 1970]. Для увеличения водорастворимости 5-AED нами предложено использование метаболитов II-й фазы метаболизма этого гормона, а именно: конъюгатов с фосфатами, сульфатами, сахарами или же нуклеотидами. В качестве противоионов — предложено использовать протонированные органические основания, обладающие низкой токсичностью. Результаты проведенных химико-биологических исследований показали, что полученные водорастворимые сульфаты стероидов (сульфоконьюгаты), обеспечивают возможность в кратчайшие сроки достижения необходимой концентрации 5-AED для формирования радиопротекторного эффекта.

Выводы. Получение производных 5-AED с большей биологической доступностью, открывает возможность получения лекарственных форм радиопротектора длительного действия, обладающего низкой токсичностью и значимой эффективностью.

Влияние пренатального введения флувоксамина на способность к обучению и болевую чувствительность потомства белых крыс

[1]Глазова Н. Ю., [2]Манченко Д. М., [2]Груздев Г. А., [2]Воронина Я. А., [2]Левицкая Н. Г., [1]Андреева Л. А., [1]Мясоедов Н. Ф.

[1]Институт молекулярной генетики РАН, [2]Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, tusy-g@yandex.ru

Серотонин является важнейшим фактором, влияющим на развитие организма в эмбриональный период. Изменение уровня серотонина во время беременности может пагубно отразиться на органогенезе, формировании нервной и кровеносной систем эмбриона и созревании медиаторных систем, в том числе собственной серотонинергической системы. Прием антидепрессантов приводит к изменению содержания серотонина. Во время беременности наиболее часто используемым классом антидепрессантов являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Однако, их применение, как показывают экспериментальные и клинические данные, также может приводить к различным нарушениям эмбриогенеза. В частности, было показано, что под действием этих препаратов может изменяться синтез не только материнского, но и фетального серотонина, образующегося в плаценте. На поздних сроках беременности СИОЗС непосредственно влияют на содержание серотонина у плода. Серотонин оказывает действие на многие функции ЦНС, в том числе на болевую чувствительность и способность к обучению. Любые вмешательства в серотонинергическую систему во время беременности могут оказать негативное влияние на формирование этих функций.

Целью нашей работы было выявить отставленные эффекты пренатального воздействия антидепрессанта флувоксамина на способность крыс к обучению с отрицательным подкреплением и их болевую чувствительность.

Беременные самки были разделены на 2 группы. Крысы опытной группы получали внутрибрюшинные инъекции раствора флувоксамина в дозе 10 мг/кг с 8 по 14 дни беременности. Животные контрольной группы в соответствующие сроки получали инъекции воды в эквивалентном объеме. Обучение с отрицательным подкреплением проводили в тесте выработки «Условного рефлекса пассивного избегания» (УРПИ) (33 – 36 дни жизни). Уровень болевой чувствительности животных измеряли в тесте «отдергивания хвоста» (63 день жизни). Все тесты проводились с соблюдением основных биоэтических правил.

Наши исследования показали, что введение флувоксамина с 8 по 14 дни беременности вызывает ухудшение обучения в тесте УРПИ у потомства. Самцы и самки, получавшие пренатально флувоксамин, при проверке выработки УРПИ быстрее заходили в темный отсек, чем контрольные крысы. Кроме того, у этих крыс наблюдалось увеличение количества стоек и числа заглядываний в темный отсек, а также повышение груминга. Данные результаты свидетельствуют об ухудшении запоминания болевого стимула, а также изменении эмоционального состояния. Исследование уровня болевой чувствительности показало увеличение латентного периода отдергивания хвоста у крыс, получавших пренатально флувоксамин, что говорит об увеличении болевого порога. Этот эффект также не зависел от пола. Возможно, результаты, полученные в тесте обучения с отрицательным подкреплением, связаны не только с ухудшением способности крыс запоминать отрицательный стимул, но и с уменьшением их болевой чувствительности.

В заключение можно отметить, что введение антидепрессанта флувоксамина беременным белым крысам вызывает долговременные негативные изменения у потомства. Крысы, подвергавшиеся пренатально воздействию антидепрессанта, характеризуются ухудшением способности к обучению и нарушением болевой чувствительности.

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

Нейропротективное и антиоксидантное действие цитрата лития

Гоголева И. В., Громова О. А., Снегирев А. В.

Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново, gogolev04@yandex.ru

Актуальность. Соединения лития более 60 лет применяются для лечения биполярного расстройства. Однако за последние годы в экспериментальных моделях ишемического инсульта, травматического повреждения мозга и нейродегенеративных заболеваний получена доказательная база, предполагающая наличие у солей лития нейропротективных свойств, что в свою очередь дало начало клиническим исследованиям (Terao T, 2006). Молекулярные механизмы, на которые влияет литий, довольно разнообразны и включают, главным образом, ингибирование GSK3b (киназа гликогенсинтазы 3-b), предотвращение эксайтотоксичности, повышение экспрессии антиапоптического Bcl-2 и мозгового нейротрофического фактора, что в сочетании повышает выживаемость нейронов.

Цель. Установить у органических солей лития нейротропные эффекты, и оценить их влияние на перекисное окисление липидов.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах (n = 18). Были сформированы три группы грызунов: первая группа (n = 6) ежедневно получала цитрат лития в дозе 30 мкг/кг; вторая группа (n = 6) получала цитрат лития в дозе 100 мкг/кг; третья группа (n = 6) — интактный контроль. Животным на 0 и 30 день проводились тесты «открытое поле» и «экстраполяционное избавление», в которых оценивались двигательная и исследовательская активности и поведение животных. По окончании эксперимента у крыс был проведен забор крови с оценкой интенсивности перекисного окисления липидов с помощью метода индуцированной хемилюминесценции.

Результаты. По результатам тестирования на 30 день исследования в первой опытной группе, по сравнению с контрольной, достоверно уменьшилось время латентного периода двигательной активности в тесте «экстраполяционное избавление», а в тесте «открытое поле» в обеих опытных группах увеличились частота и среднее время груминга ($p < 0{,}05$). В динамике на 30 день в первой группе, получавшей 30 мкг/кг, в тесте «открытое поле» снизилась горизонтальная двигательная активность, а в тесте «эстраполяционное избавление» в этой же группе снизился показатель латентного периода двигательной активности ($p < 0{,}05$). Во второй группе, получавшей 100 мкг/кг, достоверно увеличилось число попыток к выплыванию ($p < 0{,}05$). В результате хемилюминисцентного анализа в первой группе, получавшей 30 мкг/кг, было выявлено снижение максимальной интенсивности окисления I_{max} ($p = 0{,}006$) и

увеличение тангенса угла наклона кинетической кривой хемилюминесценции сыворотки крови tg2 ($p = 0{,}01$).

Обсуждение. Цитрат лития приводит к снижению интенсивности перекисного окисления липидов и повышению активности антиоксидантной системы, тем самым регулируя действие про- и антиоксидантных процессов, что является одним из компонентов его нейропротективного действия. Результаты тестов «открытое поле» и «экстраполяционное избавление» говорят о дозозависимом влиянии цитрата лития на ориентировочные реакции крыс в условиях острого стресса. Данный эффект, по всей видимости, объясняется воздействием лития на многочисленные биологические каскады реакций, определяющие выживаемость клеток, пластичность нейронов, контроль транскрипции, энергетический метаболизм, а также резистентность к нейротоксичным агентам.

Выводы. Цитрат лития в дозе 30 мкг/кг оказывает нейротропный и антиоксидантный эффект. Цитрат лития в дозе 100 мкг/кг не вызывает значимых нейротропных и антиоксидантных эффектов.

Экспериментальная оценка влияния оригинальной фармацевтической композиции на основе лиственничного воска на процессы перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов при термическом ожоге

[1]Гоголь Е. С., [1]Костыро Я. А., Даваа В. В., Трофимова Н. Н., Лепехова С. А.

[1]Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутск; [2]Республиканский медицинский колледж, Кызыл, Республика Тыва; [3]Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск; yanakos@irioch.irk.ru

Актуальность. Патогенез ожоговой раны характеризуется активизацией ряда биохимических реакций, способствующих неконтролируемой генерации активных форм кислорода, лежащих в основе развития окислительного стресса. Это сопровождающихся ростом токсичных и высоко реакционно-способных продуктов (конъюгированные диены (ДК), липидные перекиси, малоновый диальдегид (МДА)), накопление которых способствует снижению резистентности клеточных мембран и в дальнейшем провоцирует гемолиз клеток. Увеличение содержания в крови продуктов клеточного распада приводит к развитию эндотоксикоза и вторичной инфекции, что в целом затрудняет лечение ожоговой раны.

Целью данного исследования является экспериментальное изучение влияния оригинальной фармацевтической композиции на основе лиственничного воска (ФКЛВ) на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах эритроцитов (Er) при термическом ожоге.

Материалы и методы. Исследования выполнены на белых нелинейных крысах с использованием модели ожоговой раны (Парамонов Б. А. и др., Бюл. эксп. биол. и мед. 2002. 11. С. 593 – 597) по стандартным методикам оценки ПОЛ (Карпищенко А. И. и др., Медицинские лабораторные технологии и диагностика. 1998. 1. С. 25 – 26; Ушкалова В. Н. и др., Бюл. эксп. биол. и мед. 1987. 5. С. 571 – 573) в соответствии с Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 № 267).

Результаты и их обсуждение. Исследуемая ФКЛВ содержит в качестве основного действующего компонента воск коры лиственницы сибирской (патент 2582984 РФ, 2016) и является фармакологически активным и перспективным средством для исследования ранозаживляющего действия.

Моделирование термического ожога вызывает повышение интенсивности ПОЛ, о чем свидетельствует снижение устойчивости мембран Er к перекисному гемолизу, а также значимое повышение уровня первичных (ДК), промежуточных (сопряженные триены — ТК) и вторичных продуктов ПОЛ (МДА) в контрольной группе животных с первых суток эксперимента. В опытной группе, получавших лечение ФКЛВ, данные показатели значительно ниже контрольных. Так, на 7 сутки количество гемолизированных Er ниже на 19,9 % ($p < 0{,}01$), а на 14 сутки на 28,9 % ($p < 0{,}001$). Концентрация ДК только на 7 сутки имела значимые различия с контролем в сторону уменьшения на 22,9 % ($p < 0{,}01$). Концентрация ТК достигла достоверно низких значений по сравнению с контролем только на 14 сутки эксперимента (33 % ($p < 0{,}05$)). Концентрация же МДА имела значимо низкое различие с контролем (27,3 % ($p < 0{,}001$) только на 3 сутки эксперимента.

Выводы. Таким образом, в результате проведенной экспериментальной оценки влияния оригинального средства ФКЛВ на процессы ПОЛ в мембранах Er при термическом ожоге была показана антиоксидантная активность. Она проявляется с первых суток эксперимента и заключается в достоверном снижении концентрации как первичных, так вторичных продуктов ПОЛ в мембранах Er, тем самым способствуя увеличению степени устойчивости (сопротивляемости) красных клеток крови окислительному стрессу.

Эффекты совместного применения эплира и полифепана при экспериментальном токсическом гепатите

Головина Е. Л.

Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, golovina.el@ssmu.ru

Актуальность. Защита печени от токсических поражений одна из важных задач фармакологии. Для улучшения прогноза при заболеваниях печени рационально проведение комбинированной фармакотерапии с использованием гепатозащитных средств. Гепатопротекторы оказывают антиоксидантное влияние, восстанавливают нарушенные при различных патологических состояниях функциональную активность гепатоцитов и биоэнергетику. На кафедрах Сибирского государственного медицинского университета совместно с Институтом химии нефти ТНЦ СО РАН разработан и изучен оригинальный гепатопротектор эплир (комплекс фосфолипидов, тиолов и каротиноидов озерного осадка). Гепатозащитным действием также обладают энтеросорбенты. Они прекращают энтерогепатическую циркуляцию эндогенных токсических веществ и продуктов деструкции гепатоцитов, улучшают антитоксическую функцию печени. За последнее время в литературе появились сведения об использовании энтеросорбентов в комбинированном лечении острых и хронических поражений печени, однако несмотря на перспективность энтеросорбции данный метод фармакотерапии еще не получил широкого использования в гепатологии. Первоочередной разработке подлежит такой вопрос, как взаимодействие энтеросорбентов с другими лекарственными средствами, особенно с гепатопротекторами с целью повышения эффективности фармакотерапии заболеваний печени.

Цель. Экспериментальная оценка терапевтической эффективности гепатопротектора эплира при его совместном применении с энтеросорбентом полифепаном на фоне острого гепатита, вызванного у крыс подкожными инъекциями тетрахлорметана.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на аутбредных крысах-самцах массой 200 – 250 г. Животным вводили под кожу 4 мл/кг CCl_4 в 5 % масляном растворе в течение 2 и 4 дней, с 3-го дня интоксикации на протяжении 5 дней вводили в желудок лекарственные средства в экспериментально установленных эффективных терапевтических дозах — полифепан 200 мг/кг, эплир 30 мг/кг. Энтеросорбенты применяли в форме водной суспензии, эплир — в виде раствора в оливковом масле. Промежуток между введением гепатопротектора и энтеросорбента составлял 2 часа. Контрольные животные получали растворители — дистиллированную воду и оливковое масло. Для оценки состояния печени изучали гистологическое строение, измеряли активность печеночных ферментов, концентрацию билирубина, аммиака.

Результаты и их обсуждение. Тетрахлорметан вызывал токсический гепатит с выраженными синдромами цитолиза, холестаза, эндогенной интоксикацией. В результате комбинированной терапии гепатита эплиром и полифепаном происходил значительный регресс структурно-метаболических нарушений. У крыс восстанавливалось нормальное гистологическое строение печеночных долек, отсутствовали лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты, появлялись зоны регенерации паренхимы. Под влиянием комбинированной фармакотерапии активность аспартатаминотрансферазы становилась ниже в 1,8 раза, аланинаминотрансферазы — в 2 раза, щелочной фос-

фатазы — в 3,5 раза, кислой фосфатазы — в 4,5 — 5, 1 раза по сравнению с показателями при CCl_4-гепатите. Содержание общего и непрямого билирубина уменьшалось в 2,2 и 2,5 раза соответственно. Коэффициент глюкуронирования билирубина составлял 68 %. Уровень аммиака снижался в 2 раза.

Выводы. Гепатопротектор эплир в комбинации с энтеросорбентом полифепаном, введенные с лечебной целью крысам при остром CCl_4-гепатите, нормализуют гистологию печени, вызывают обратное развитие гиперферментемии и гипербилирубинемии, умеренно повышают глюкуронирование билирубина, снижают содержание аммиака.

Обезболивание детей и подростков с мукозитом желудочно-кишечного тракта по методике анальгезии, контролируемой пациентом

[1,2]Гончарова Е. В., [1]Опарина Ю. В., [1]Богомольный М. П., [1]Портнягин И. В., [2]Соколов А. Ю., [2]Пчелинцев М. В., [1]Афанасьев Б. В.

[1]Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;
[2]Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова; Санкт-Петербург, ek.v.goncharova@gmail.com

Актуальность. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток используется для лечения ряда гематологических, онкологических и наследственных заболеваний. В 20 – 40 % случаев в раннем посттрансплантационном периоде развивается мукозит, являющийся эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Как правило, мукозит сопровождается болью в ротовой полости и пищеводе, затрудняющей приём пищи и жидкости, повышенным риском инфекционных и геморрагических осложнений, а также существенным снижением качества жизни. При этом пациенты нуждаются в постоянном обезболивании, для обеспечения которого чаще всего применяются наркотические анальгетики. С целью достижения оптимального режима дозирования указанных препаратов возможно использование методики анальгезии, контролируемой пациентом (АКП), которая осуществляется при помощи перфузора, позволяющего производить введение раствора анальгетика в базисном и/или болюсном режимах через внутривенный катетер.

Цель. Исследование эффективности и безопасности обезболивания трамадолом, морфином и фентанилом по методике АКП у детей и подростков с мукозитом ЖКТ.

Материалы и методы. В исследование был включен 71 ребенок (медиана возраста 8,5 лет; диапазон от 1,1 до 17) с мукозитом 2 – 4 степени. Все пациенты были разделены на две группы: дети в возрасте от 1 до 6 лет (группа № 1, $n = 31$) и участники в возрасте от 7 до 17 лет (группа № 2, $n = 40$). Интенсивность боли оценивалась по стандартизированным шкалам; трамадол, морфин или фентанил назначались внутривенно по методике АКП. Длительность терапии составляла в среднем 7 дней (от 3 до 14 суток).

Результаты и их обсуждение. Исходно, в группе № 1 медианы интенсивностей базовой и прорывной болей составляли 5 (от 0 до 8) и 6 баллов (от 2 до 8), соответственно. В группе № 2 аналогичные показатели были 5 (от 2 до 8) и 7 (от 2 до 10) баллов. При слабой и умеренной боли назначался трамадол, потребность в котором в группе № 1составляла около 0.321 мг/кг/час, а в группе № 2– 0.262 мг/кг/час. При сильной боли или некупируемых побочных эффектах от введения трамадола назначался морфин, при этом средний расход препарата в группах № 1 и № 2 составил 0.0232 и 0.0173 мг/кг/час, соответственно. При возникновении выраженных побочных эффектов от морфина или его низкой эффективности вводился фентанил в средних дозах 0.569 мкг/кг/час (группа № 1) и 0.629 мкг/кг/час (группа № 2). Самостоятельно управлять перфузором, т.е. осуществлять болюсное самовведение анальгетиков «по требованию» для купирования прорывной боли, смогли только 7 (22,5 %) детей группы № 1 — остальным требовалось участие родителей или медперсонала; у пациентов группы № 2 посторонняя помощь была необходима лишь в 1 (2,5 %) случае. После подбора терапии, независимо от степени повреждения слизистой, медианы интенсивностей базовой/прорывной болей составили 2/4 и 3/5 баллов в группах № 1 и № 2, соответственно. Способность пить жидкость сохранялась у 15 (48 %) пациентов в первой группе и 18 (45 %) — во второй. Твердую пищу могли принимать 7 (22,5 %) пациентов группы № 1 и 12 (30 %) — группы № 2. В целом, все используемые препараты переносились хорошо.

Выводы: АКП позволяет индивидуально подбирать анальгетик и его эффективную дозу, достигая удовлетворительного уровня купирования боли, вне зависимости от степени тяжести мукозита и возраста ребенка.

Антигенотоксический эффект афобазола в эмбриональных и плацентарных клетках крыс, подвергнутых принудительной экспозиции торфяным дымом

Горбатова Д. М., Жанатаев А. К., Немова Е. П., Дурнев А. Д.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, pharmacevt07@mail.ru

Торфяные пожары относятся к масштабным биосферным явлениям, при систематическом воздействии которых наблюдается комплексное неблагоприятное действие на организм, в том числе влияние на репродуктивную функцию женщин, течение беременности, плод. В основе формирования нарушений пре- и постнатального развития потомства могут лежать первичные повреждения ДНК, которые рассматриваются в качестве базовой мишени при поиске фармакологических корректоров неблагоприятных последствий при действии средовых факторов.

В рамках данного исследования проведена оценка поврежденности ДНК в эмбриональных и плацентарных клетках крыс, подвергнутых принудительной экспозиции торфяным дымом, и возможности их коррекции афобазолом, обладающим антимутагенными свойствами.

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах. Животных с 1-го по 13-й дни беременности подвергали принудительному ингаляционному воздействию торфяного дыма. Задымление камеры проводили путем вдувания дыма от 4-х последовательно сгорающих бумажных гильз, наполненных смесью, состоящей из 70 % торфа и 30 % древесной массы (производитель ООО «Эксторф»). Время сгорания каждой гильзы составляло 6 минут, общий срок экспозиции крыс торфяным дымом — 44 минуты. Афобазол в виде водного раствора вводили перорально в дозах 1 и 10 мг/кг, ежедневно, непосредственно перед экспозицией торфяным дымом. Интактных животных подвергали аналогичным процедурам без вдувания в камеры торфяного дыма. Каждая группа включала 5 – 6 животных. На 13-й день беременности через 30 минут после обработки торфяным дымом животных выводили из эксперимента. От каждой самки отбирали по 4 плаценты и 4 эмбриона, каждый из которых разделяли на туловище и голову. Оценку ДНК-повреждений в клетках плаценты и эмбрионов проводили методом ДНК-комет в щелочной версии в соответствии с имеющимися методическими рекомендациями.

В результате исследований выявлено значимое увеличение уровня ДНК-повреждений в исследуемых тканях крыс, подвергнутых воздействию торфяного дыма. В голове и туловище эмбрионов уровень ДНК-повреждений возрос в 4,4 раза, в плаценте — в 4,1 раза по сравнению с контрольными значениями.

В группе животных, получавших афобазол в дозе 1 мг/кг, зарегистрировано значимое снижение индуцированных торфяным дымом ДНК-повреждений во всех исследуемых тканях. Генотоксический эффект в голове и туловище эмбрионов снизился в 2,4 – 2,6 раза, в плаценте — в 1,7 раза. Антигенотоксические эффекты афобазола при его использовании в дозе 10 мг/кг оказались сходными.

Полученные результаты позволяют заключить, что экспозиция торфяным дымом увеличивает поврежденность ДНК в эмбриональных и плацентарных клетках крыс. Афобазол, обладающий антимутагенными свойствами, при ежедневном пероральном введении в дозах 1 и 10 мг/кг, значимо снижал уровень повреждений ДНК, индуцируемых торфяным дымом в исследуемых тканях.

Противомигреневые и анксиолитические свойства нового производного бензогидразидтропана

Горбунов А. А., Ганьшина Т. С., Курдюмов И. Н., Наплёкова П. Л., Косточка Л. М.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, burro2000@mail.ru

Установлено, что в основе патогенеза мигрени важную роль играют изменения тонуса сосудов мозга под влиянием нейромедиатора серотонина. Поэтому для лечения больных мигренью широко используются препараты, воздействующие на серотониновые рецепторы. Агонисты $5HT_1B/D$-рецепторов используют для профилактики, а антагонисты $5HT_2A/2B/2C$-типа для лечения приступа мигрени. Однако, указанные препараты не всегда отличаются достаточной эффективностью и обладают выраженными нежелательными побочными свойствами.

Целью настоящего исследования явилось изучение антисеротониновых цереброваскулярных и анксиолитических свойств нового соединения под шифром ЛК-933 — (2,3,4-триметокси-N'-(8-метил-8-азабицикло [3, 2, 1]октан-3-илиден) бензогидразид гидрохлорида, в сравнении с тропоксином.

Исследование выполнено на 20 наркотизированных (хлоралгидрат 350 – 400 мг/кг, внутрибрюшинно) нелинейных крысах-самцах массой 250 – 300 г.

Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью методики лазерной допплеровской флоуметрии. Для регистрации локального мозгового кровотока в теменной области коры головного мозга крыс использовали флоуметр ALF-21 фирмы «Transonic System Inc.» (США). Одновременно регистрировали изменения артериального давления через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы «BIOPAK» (США), соединенным с персональным компьютером. Исследуемые вещества: mCPP (0,1 мг/кг; Sigma-Aldrich), соединение — ЛК-933 (10 мг/кг) и тропоксин (10 мг/кг) вводили внутривенно. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Stastistika 8,0 (Statistika Inc., США). Данные представлены в виде медианы.

Для изучения констрикторных реакций сосудов мозга серотонинергической природы был использован избирательный агонист $5HT_{2B/2C}$-рецепторов — мета-хлорфенилпиперазин (mCPP), который, согласно данным литературы, провоцирует приступ головной боли у больных мигренью, в отличие от здоровых добровольцев. mCPP сразу после введения вследствие констрикции сосудов мозга вызывает снижение кровотока в коре мозга крыс в среднем на 18,5 % в течение 7 – 10 минут, а на фоне действия соединения ЛК-933 это снижение составляет в среднем 5,5 % ($p \leq 0{,}05$). Ослабление констрикторной реакции сосудов мозга на введение mCPP на фоне ЛК-933 наблюдается в течение 90 – 120 минут. Изученное соединение вызывает также значимое угнетение реакции артериального давления на mCPP в среднем на 3,5 % (контроль: 22 %, $p \leq 0{,}05$). Препарат сравнения тропоксин также угнетает реакции сосудов коры головного мозга, вызванные mCPP, в среднем на 19 % и 11 % через 20 минут и 40 минут соответственно (контроль: 25 %; $p \leq 0{,}05$), далее эффект не проявляется, а соединение ЛК-933 ослабляет констрикторные реакции сосудов мозга на введение mCPP в течение 2-х часов.

Установлено также, что ЛК-933 в дозах 10 и 20 мг/кг (внутрибрюшинно) проявляет отчетливую анксиолитическую активность, что выражается в значительном возрастании длительности пребывания животных в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ), числа заходов в них и сокращении латентного периода первого захода в открытый рукав. Тропоксин в дозе 10 мг/кг по данным теста ПКЛ анксиолитическими свойствами не обладает.

Таким образом, установлено, что соединение ЛК-933 обладает антисеротониновой цереброваскулярной активностью, по силе эффекта не уступает тропоксину, но превосходит его по продолжительности. Кроме того, соединение ЛК-933 в отличие от тропоксина проявляет анксиолитическую активность, что имеет важное значение для противомигреневых препаратов.

Антидепрессантные свойства производных α-х4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]карбоновых кислот

Горбунова Ю. В.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, hamster9@yandex.ru

Актуальность. В последние годы психофармакотерапия уверенно шагнула вперед, появились новые препараты для лечения депрессивных состояний. В настоящее время актуальным является вопрос по выбору психотропных средств не только для лечения, но и для профилактики данного заболевания. Это связано с широким ростом тревожных и депрессивных состояний среди населения, частым сочетанием психической патологии с соматической, вследствие этого с необходимостью применения психотропных препаратов. В итоге, по данным ВОЗ, около 1/3 взрослого населения развитых стран принимают психофармакологические препараты. Особого внимания заслуживают антидепрессанты ввиду их эффективности при различных нозологиях, возможности минимизировать нежелательные эффекты, сделав терапию максимально безопасной.

Цель исследования. Выявить среди ряда новых производных α-х4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]карбоновых веществ с антидепрессантным действием.

Материалы и методы. Исследования были выполнены на беспородных крысах-самцах массой 180 – 220 г, которые содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Изучаемые соединения вводили за 60 мин до проведения экспериментов в дозе 1/10 от молекулярной массы в 2 % крахмальном геле, так же была сформирована контрольная группа животных, получавшая гель в эквивалентном объеме. Для выявления антидепрессантной активности использовались тест принудительного плавания для крыс (тест «принудительного плавания по Порсольт») и тест подвешивания мышей за хвост (тест «ПМХ»). Наличие антидепрессантной активности оценивали по регистрируемым показателям увеличения времени активного плавания и уменьшении времени иммобилизации (в тесте «принудительного плавания по Порсольт») и уменьшении времени иммобилизации (тест «ПМХ»).

Результаты и их обсуждение. Поиск среди производных α-х4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]карбоновых кислот позволил выявить ряд веществ с высокой антидепрессандной активностью. Животные, которым вводили соединения VMA-10-11 и VMA-10-20, из многочисленного ряда производных хиназолина, оказались наиболее активными в тесте «Принудительного плавания по Порсольт» и в тесте «ПМХ», достоверно увеличивая показатели времени активного плавания и количество прыжков, уменьшая временя иммобилизации.

Вывод. На основании полученных данных, свидетельствующих о наличии антидепрессантного эффекта в ряду производных хиназолина, можно считать перспективным дальнейший поиск в ряду аналогов α-х4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]карбоновых кислот новых веществ с антидепрессивным действием.

Отсутствие диабетогенного побочного эффекта у атипичного нейролептика дилепта и его основного метаболита (экспериментальное изучение)

Горелов П. И., Тарабан К. В., Сазонова Н. М.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, rita.ostrovskaya@gmail.com

Актуальность. Большинство атипичных нейролептиков повышают риск развития ожирения и диабета. Наиболее выражен этот эффект у таких антипсихотических препаратов как клозапин, оланзепин, рисперидон [Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, 2nd ed. American Psychiatric Association, 2004]. В связи с этим представлялось целесообразным изучить влияние оригинального атипичного нейролептика Дилепта, созданного в Институте на основе бета-поворотной структуры эндогенного нейролептика, нейротензина [T. A. Gudasheva, et al. J. Medicinal Chemistry, 1998 41, 284 – 290; С. Б. Середенин и соавт. Патент РФ 2091390], на базальный уровень глюкозы в крови, динамику массы тела здоровых животных и на выраженность проявлений диабета на стрептозотоциновой модели.

Методы. Работа выполнена на самцах мышей линий C57Bl/6 исходной массой тела 23 – 25 г. Мыши содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище (за исключением 16 часов, предшествующих введению стрептозотоцина (СТЗ, Sigma в дозе 100 мг/кг). Дилепт (метиловый эфир N-капроилпролилтирозина) вводили в дозе 2 мг/кг, для которых ранее были выявлены нейролептический и когнитотропный эффекты [Р. У. Островская и соавт. Экспер. и клин. Фармакол, 2005, 68(1), 3 – 6] а его основной метаболит (N-капроилпролилтирозина) — в дозе 1,8 мг/кг.

Результаты. В соответствии с целью работы, она была выполнена в два этапа. На первом этапе мышей (n = 30) случайным образом разделили на 3 группы — мышам первой группы (пассивный контроль, ПК) в течение 14 дней внутрибрюшинно вводили дистиллированную воду (ДВ), мышам второй группы — Дилепт, третьей группы — ГЗР-125 в течение 14 дней. Мышей взвешивали каждые 3 дня, а по истечении 14 дневного введения измеряли уровень глюкозы, с помощью глюкометра One Touch Ultra (USA), в крови, взятой из хвостовой вены. Показано, что за 14 дней эксперимента мыши группы ПК прибавили в массе 1,1 ± 0,2 г, мыши, леченые дилептом, прибавили 0,9 ± 0,1 г, а его метаболитом — 1,1 ± 0,1 г. Уровень глюкозы в крови во всех трёх группах на протяжении первого эксперимента оставался неизменным по сравнению с группой ПК (для группы ПК 6,3 ± 0,1 ммоль/л; для группы дилепт 6,1 ± 0,1 ммоль/л, для группы ГЗР-125 6,1 ± 0,3 ммоль/л). Таким образом, введение дилепта и его основного метаболита не сопровождается изменением массы тела и уровня глюкозы в крови.

В связи с наличием литературных данных о цитопротекторном действии нейротензина в отношении бета клеток поджелудочной железы [T. Coppola, S. Beraud-Dufour, A. Antoine, et al. Neurotensin protects pancreatic beta cells from apoptosis. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2008, 40, 2296 – 2302] были осуществлены эксперименты второго этапа. В нем мыши (n = 40) были разделены на четыре равные группы: мышам группы ПК в течение 14 дней вводили ДВ. Мышам остальных трёх групп однократно вводили СТЗ, растворенный в цитратном буфере (pH 4,5), а через 72 часа после инъекции проводили количественное определение глюкозы в крови, после чего мыши были разделены на 3 группы. Животным группы активного контроля (АК) в 14 дней течение 14 дней вводили ДВ. Животным группы СТЗ + Дилепт и СТЗ + ГЗР-125 соответствующие препараты вводили 14 дней. Повторное определение уровня глюкозы в крови мышей, проводили на 15-й день эксперимента. При этом были получены следующие данные: ПК 6,6 ± 0,32 mmol/l; АК 20,8 ± 2,04 mmol/l; СТЗ+Дилепт 15,23 ± 1,90 mmol/l; СТЗ+ГЗР-125 16,06 ± 1,91 mmol/l.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что Дилепт и его основной метаболит, в отличие от большинства атипичных нейролептиков, не только не обладают диабетогенным действием, но и проявляют умеренно выраженный антидиабетический эффект.

Состояние резистентности к антимикробным препаратам в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного хирургического стационара

Гороховский В. С.

Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск, vadsgor@yandex.ru

Актуальность проблемы. В настоящее время одной из наиболее значимых проблем медицины является глобальный рост устойчивости микроорганизмов. По данным исследований «Риорита», «Марафон» во многих стационарах на всей территории РФ было выявлено эпидемическое распространение таких проблемных микроогранизмов как Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Staphylococcus aureus. Для выбора адекватной стратегии сдерживания антибиотикорезистености и эффективной терапии гнойно-септических заболеваний требуется изучение локальной микробиологической ситуации и ее мониторирование.

Цель исследования. Провести анализ структуры и резистентности к антимикробным препаратам возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного хирургического стационара.

Материалы и методы. Была проведена ретроспективная сплошная выкопировка результативных исследований из журналов бактериологической лаборатории за период с 2006 по 2016 гг. по идентификации возбудителей и показателей их резистентности к антимикробным препаратам, полученных от пациентов, находящихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного хирургического стационара.

Результаты и обсуждение. Анализ динамики удельного веса возбудителей гнойно-септических заболеваний в РАО показал, что за десятилетний период отмечается значительное изменение этиологической структуры. Так в 2006 году лидирующее место занимали грамположительные микроорганизмы: Staphylococcus aureus (45,16 %), Staphylococcus epidermidis (12,9 %), Enterococcus faecium (13,98 %) При этом удельный вес микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae был небольшим: удельный вес Klebsiella pneumonia составил 3,23 %, Klebsiella oxytoca — 6,45 %, Escherichia coli — 4,5 %. Но за десятилетний период отмечается сокращение грамположительных микроорганизмов. Так, удельный вес Staphylococcus epidermidis снизился до 4,5 %, а Staphylococcus aureus — до 18,35 %. Резко сократилось частота высеваемости Enterococcus faecium: в 2016 году она составила 0,92 %. При этом отмечается рост грамотрицательной флоры за счет семейства Enterobacteriaceae. В то же время мы отметили относительный низкий удельный вес неферментообразующих грамотрицательных микроорганизмов.

Среди микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae лидирующие позиции занимают Escherichia coli и Klebsiella pneumonia. Удельный вес Escherichia coli в 2016г. увеличился до 14,68 %. Но наибольшие темпы прироста за исследуемый временной интервал отмечены у Klebsiella pneumonia, удельный вес которой увеличился более чем в 14 раз и составил 46,79 % в 2016 году. Необходимо отметить крайне неблагоприятную тенденцию: увеличение панрезистентных штаммов Klebsiella pneumonia: в 2016г. данные штаммы были выявлены в 23 % случаев.

Выводы. Анализ структуры и резистентности к антимикробным препаратам показал значительное увеличение удельного микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae, при этом наибольшую озабоченность вызывает выраженный темп прироста и появление панрезистеных штаммов Klebsiella pneumonia.

В современной литературе нет единого мнения об эффективных схемах антимикробной терапии гнойно-септических заболеваний, вызванных панрезистентными штаммами Klebsiella pneumonia.

Вероятно, эффективным подходом по преодолению антибиотикорезистентности будет как увеличение суточной дозы потенциально эффективных препаратов в отношении семейства Enterobacteriaceae, так и комбинация препаратов с синергичным эффектом.

Валидация методики количественного определения соединения ГСБ-106 в плазме крови крыс с использованием ВЭЖХ/МС

Грибакина О. Г., Бочков П. О., Шевченко Р. В., Жердев В. П.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, pron-ox@yandex.ru

Актуальность. Одним из основных этапов разработки нового лекарственного средства (ЛС) является изучение его экспериментальной и клинической фармакокинетики. В основе фармакокинетических расчетов лежат концентрационные зависимости ЛС от времени. Поэтому для изучения фармакокинетики нового антидепрессанта ГСБ-106 нами разработана методика его количественного определения в плазме крови крыс, которую требовалось валидировать.

Цель. Валидация методики количественного определения ГСБ-106 в плазме крови крыс для дальнейшего изучения его экспериментальной фармакокинетики.

Материалы и методы. Фармацевтическая субстанция ГСБ-106. Исследование выполнено на высокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-селективным детектором типа «ионная ловушка» модели «Agilent 1200 Series LC/MSD

Ion Trap», «Agilent», США (ВЭЖХ-МС). Матрицей для приготовления калибровочных стандартов служила плазма крови крыс.

Результаты и их обсуждение. Валидацию методики проводили по следующим показателям. Селективность: Потенциально мешающие вещества не оказывают влияния на анализ ГСБ-106. Линейность и чувствительность: Построена калибровочная кривая с использованием 7 калибровочных стандартов, охватывающих ожидаемый диапазон концентраций ГСБ-106 в плазме крови крыс (50 – 1000 нг/мл). Предел детектирования ГСБ-106 равен 25 нг/мл. Зависимость величины хроматографического пика от концентрации ГСБ-106 калибровочных стандартов в области измерения методики была линейной в рассматриваемом диапазоне концентраций. Правильность и воспроизводимость внутри 1 и между 3 аналитическими сериями: Правильность и воспроизводимость внутри 1 и между 3 аналитическими сериями оценивали по результатам параллельных анализов образцов контроля качества (ОКК): содержащих 50, 250 и 1000 нг/мл ЛС. Каждый ОКК определялся в 6 повторностях. Правильность и воспроизводимость результатов анализа соответствовали критериям приемлемости. *Степень извлечения:* Процент извлечения ГСБ-106 из плазмы крови составил 81,62 %. Стабильность препарата после пробоподготовки: для оценки стабильности соединения ГСБ-106 в плазме крови использовались ОКК, содержащие 50, 250 и 1000 нг/мл, которые хранили при комнатной температуре и дневном свете после пробоподготовки в течение 8ч. Рассчитанные концентрации ГСБ-106 после хранения сравнивали со средними значениями концентраций ЛС в свежеприготовленных ОКК. Из полученных данных следует, что концентрации ГСБ-106 после хранения при комнатной температуре в течение 8ч удовлетворяют критерию приемлемости, т.е. разница между результатами анализа до и после хранения не превышает 15 %.

Выводы. Проведена валидация аналитической методики количественного определения соединения ГСБ-106 в плазме крови крыс методом ВЭЖХ-МС, которая позволила в дальнейшем провести полномасштабные фармакокинетические исследования ГСБ-106 в эксперименте.

Алгоритм индивидуализированного подхода к фармакотерапии гиперлипидемии у больных ИБС в условиях сочетанной патологии

Грибовская И. А.

Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, IrinaGribovskaya@mail.ru

Актуальность. Являясь мультифакториальным заболеванием, ишемическая болезнь сердца (ИБС) связана с генетическими факторами и факторами окружающей среды. Одной из основных причин развития атеросклероза считается воспаление, как важнейший компонент атерогенеза. Уровень интерлейкинов, участвующих в патогенезе атеросклероза, изменяется в зависимости от функционального класса стенокардии, что служит прогностическим фактором дестабилизации течения ИБС. В качестве этиологического фактора, способствующего активации хронического воспаления в атеросклеротической бляшке, с вовлечением цитокиновой системы, может послужить любая острая инфекционная патология, протекающая с активным воспалительным процессом.

В своем исследовании мы на основе данных о прогрессирующем влиянии вирусных инфекций на атеросклероз, оценивали вклад генетического полиморфизма генов цитокинов в течение ишемической болезни сердца.

Цель исследования — оценить взаимосвязь полиморфизма генов цитокинов у больных ИБС в сочетании с острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) с дестабилизацией течения стенокардии и сформулировать алгоритм персонализированной фармакологической коррекции гиперхолестеринемии (ГХС).

Материалы и методы исследования. Всего было обследовано 170 больных ИБС, из них 120 пациентов, перенесшие ОРВИ и 50 пациентов без ОРВИ. Определение липидных фракций проводили ферментативным колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Виталаб Флексор Е» (Нидерланды) наборами «Analyticon» (Германия). Концентрацию интерлейкинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «Текан» (Австрия) наборами фирмы ЗАО «Вектор Бест» (Россия) в следующие сроки наблюдения: 1, 3, 7 сутки от момента верификации диагноза ОРВИ.

Генотипирование полиморфизмов провоспалительных цитокинов: *IL-1в* –511CT (rs16944), –174GC (rs1800795) гена IL-6 проведено полимеразно-цепной реакцией в режиме реального времени с использованием TaqMan зондов для дискриминации аллелей на амплификаторе CFX96 Bio-Rad Laboratories (США). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ: Statistica 6,0 (StatSoft), MS Excel (Microsoft).

Результаты и обсуждение. Фармакологическая коррекция осуществлялась в двух группах больных розувастатином 10 мг/сут. в течение 12-ти недель с контролем достижения ХС ЛНП.

При анализе цитокинового профиля провоспалительных цитокинов у больных на этапе отбора был зафиксирован активный воспалительный процесс, что проявилось в повышенном уровне IL-1β и IL-6 у больных с сочетанной ГХС ($p < 0,05$). Уровень цитокинов в сыворотке крови отслеживался у больных и после госпитализации в инфекционный стационар и далее на всех последующих визитах при динамическом наблюдении. Достоверных различий у больных по гендерным, возрастным особенностям не выявлено (p 0,05).

При корреляционном анализе взаимосвязи генотипа с синтезом *IL-1в* выявлена связь генотипа –511CT с повышенной продукцией данного интерлейкина. При анализе динамических изменений уровня IL-1β получено снижение провоспалительного IL-1β на всех точках наблюдения, что связано с угнетением процесса воспаления. Известно, что носительство генотипа –511CT в промоторе гена *IL-1в* сопряжено с избыточной продукцией цитокина.

У носителей аллеля GG по генотипу *–174GG* IL-6 получено повышение продукции данного цитокина (OR = 0,46 95 % CI 0,23 – 0,90 $p = 0,02$), также выявлена прямая положительная корреляционная связь с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП).

При недостижении больным целевого ХС ЛНП проводилась титрация дозу розувастатина от 10 мг/сут. до 20 мг/сут. Проанализировав и сопоставив достижение целевого ХС ЛНП при определенной дозе розувастатина с генетической принадлежностью по изучаемым полиморфизмам провоспалительных цитокинов, было получено, что больные по-разному отвечают на фармакологическую коррекцию ГХС.

Выводы. 1) носительство генотипа –511CT гена *IL-1в* и –174GG гена *IL-6* коррелировало с повышением синтеза интерлейкина, ХС ЛНП и ассоциируется с повышенным уровнем ХС ЛНП у всех исследуемых больных, т.к. определяет большую предрасположенность к нарушению липидного обмена;2) увеличение дозы розувастатина способствует достижению целевого уровня ХС ЛНП у больных ИБС носителей генотипов –174GG по полиморфизму –174GC гена *IL-6* и –511CT по полиморфизму –511CT гена *IL-1в*.

Современные подходы к поиску соединений с нейропротекторной активностью

[1]Гривенников И. А., [1]Новосадова Е. В., [1]Мануилова Е. С., [1]Арсеньева Е. Л., [1]Антонов С. А., [3]Симонова В. В., [3]Хаспеков Л. Г., [2]Лебедева О. С., [2]Лагарькова М. А., [3]Илларионшкин С. Н., [1]Мясоедов Н. Ф., [1]Тарантул В. З.

[1]Институт молекулярной генетики РАН;
[2]Институт физико-химической медицины ФМБА России;
[3]Научный центр неврологии, Москва, igorag@img.ras.ru

Актуальность. Разработка технологии репрограммирования соматических клеток и получения индуцированных плюрипотентных стволовых (ИПС) клеток млекопитающих, включая человека, открыла новые перспективы в трансплантологии и изучении молекулярных и клеточных основ тяжелых болезней человека *in vitro*. Развитие этой технологии также открыло новые возможности для создания моделей ряда тяжелых патологий человека, в том числе нейродегенеративных, а также тест-систем, позволяющих проводить масштабный скрининг *in vitro* и выяснять свойства лекарственных средств с нейропротекторными свойствами, направленных на лечение конкретных заболеваний, учитывая при этом индивидуальные особен-

ности пациента. Тот факт, что технология репрограммирования позволяет получать ИПС клетки из индивидуальных дифференцированных соматических клеток больных и здоровых пациентов создает ей существенные преимущества перед технологией ЭС клеток, что, в свою очередь, открывает большие перспективы в развитии персонализированной медицины.

Цель. Создание многоуровневой тест-системы для поиска и скрининга соединений с нейропротекторной активностью, представляющих фармакологический интерес.

Материалы и методы. В работе использованы ИПС клетки человека, полученные от здоровых доноров и пациентов с болезнью Паркинсона.

Результаты и их обсуждение. Возможность дифференцировки ИПС клеток в кардимиоциты, гепатоциты, фибробласты и нейроны и так далее позволяет проводить прицельный доклинический скрининг соединений *in vitro*. Проведено тестирование ряда соединений пептидной и непептидной природы на ИПС клетках, находящихся на начальных стадиях дифференцировки, на наличие цито- и эмбриотоксических свойств. На культурах нейрональных предшественников и терминально дифференцированных нейронов продемонстрировано нейропротекторное действие ряда пептидов семейства меланокортинов, а также представителей семейства каннабиноидов. На основе проведенных экспериментов обсуждаются возможности и ограничения использования ИПС клеток и их дифференцированных в нейрональном направлении производных для оценки цито- и эмбриотоксических, также нейропротекторных и нейротоксических свойств соединений различной природы.

Выводы. Развитие технологии репрограммирования в дальнейшем позволит существенным образом сократить эксперименты по тестированию перспективных для фармакологии соединений на клетках животных, а осуществлять их сразу на клетках человека.

Работа была поддержана грантами: Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий», Российского фонда фундаментальных исследований (№ 17-04-01661).

Дизайн и синтез нового ингибитора матриксной металлопротеиназы-9 типа

Григоркевич О. С., Мокров Г. В., Дябина А. С., Столярук В. Н., Цорин И. Б., Ионова Е. О., Крыжановский С. А., Гудашева Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, oksana.grigorkevich@academpharm.ru

Актуальность. Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз и играют важную роль в постинфарктном ремоделировании миокарда, участвуя в деградации цепей коллагена. В этот процесс вовлечены ММП 2-го и 9-го типов (ММП-2 и ММП-9), так называемые желатиназы [Spinale, 2007]. Увеличение их активности приводит к разрушению матрикса, состоящего в основном из коллагена, и выбросу самих протеаз в кровоток. Было показано, что избыточное воздействие желатиназ на организм мышей приводит к ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) сердца [Moshal, 2008]. При исследовании больных с инфарктом миокарда (ИМ) было выявлено увеличение концентрации ММП-2 и ММП-9 в крови через 24 ч и через 6 месяцев после ИМ [Simova, 2013]. Считается, что именно активность ММП-2 и ММП-9 играет главную роль в нежелательных изменениях тканей сердечно-сосудистой системы, и от уровня их активности в ишемизированном миокарде во многом зависит прогноз раннего постинфарктного ремоделирования сердца. Поэтому актуально создание специфических ингибиторов ММП-2 и ММП-9.

Цель. Дизайн и синтез нового потенциального ингибитора матриксной металлопротеиназы 9 типа.

Материалы и методы. Для конструирования ингибитора матриксной металлопротеиназы 9 был использован метод молекулярного докинга (программа Glide (Schrodinger, Inc.)). Синтез сконструированного ингибитора был проведен с использованием методов классического органического синтеза. Для подтверждения строения синтезированного соединения был использован метод ^{1}H ЯМР (спектрометр BrukerAC-250, 250 МГц). Для определения фармакологической активности синтезированного ингибитора была использована модель острого инфаркта миокарда, вызванная перевязкой левой коронарной артерии. Для определения содержания матриксной металлопротеиназы 9 использовали «сендвич»-метод иммуноферментного анализа («Chem Well 2910 Combi», набор RMP900 для R&D Systems, США).

Результаты и их обсуждение. На основании структурных требований к селективным ингибиторам желатиназ нами был сконструирован новый ингибитор ММП-9, 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин (АЛ-828). Для теоретической оценки перспективности предложенного соединения в качестве ингибитора ММП-9 был проведен молекулярный докинг. На основании полученных результатов для АЛ-828 была рассчитана теоретическая константа ингибирования $IC_{50} = 4 \cdot 10^{-5}$ М. Для синтеза сконструированного ингибитора на первой стадии было проведено ацилирование анилина 4-хлоробензоилхлоридом в ЭА в присутствии триэтиламина с выходом 96 %. Далее полученный N-(4-хлорофенил)бензамид вводили в реакцию с хлорсульфоновой кислотой при температуре 45 °С и получали 4-[(4-хлорбензоил)амино]бензенсульфонилхлорид с выходом 75 %, которым на следующей стадии было проведено ацилирование L-пролина и получен АЛ-828 с выходом 70 %. Было показано, что новый ингибитор в дозе 20 мг/кг/сут перорально в условиях острого инфаркта миокарда достоверно уменьшает содержание иммунореактивности ММП-9 в плазме крови крыс на уровне доксициклина. Соединение малотоксичное, $ЛД_{50}$=398,8 мг/кг.

Выводы. Получен новый ингибитор ММП-9 АЛ-828 (1-({4-[(4-хлорбензоил) амино]фенил}сульфонил-L-пролин, который уменьшал содержание иммунореактивности ММП-9 в плазме крови крыс на уровне доксициклина.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 18-015-00244.

Влияние мексидола на микроциркуляторное русло и вегетативную регуляцию у больных бронхиальной астмой

Гриднев Н. С., Батищева Г. А., Чернов Ю. Н., Гончарова Н. Ю., Шатунова И. В.

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, bat13@mail.ru

Длительный воспалительный процесс в органах дыхания при бронхиальной астме (БА) ведет к гиперактивности, в результате которой при контакте с аллергенами или иными внешними раздражителями развивается обструкция бронхов, ограничивая скорость потока воздуха. Бронхообструктивный синдром ведет к гипоксии и ухудшению состояния микроциркуляторного русла. Актуальное значение имеет поиск препаратов, влияющих на микроциркуляторное русло. Мексилдол (производное 3-оксипиридина) относится к водорастворимым антиоксидантам, обладает комплексным механизмом действия, включая антиоксидантную защиту, мембранопротекторное действие, улучшение внутриклеточного энергетического обмена в клетке [Воронина Т. А. 2014].

Цель: изучение состояния микроциркуляции и вегетативной регуляции у больных бронхиальной астмой на фоне курсовой терапии мексидолом.

Материалы и методы: обследовано 26 больных бронхиальной астмой (6 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 38 до 54 лет, которые получали базисную терапию (салметерол/флутиказон, или будесонид/формотерол) и симпатомиметики по потребности (сальбутамол, беродуал). Длительность заболевания составляла в среднем 10,7 ± 3,5 лет. Артериальная гипертензия имелась у 61,5 % обследованных, избыточная масса тела у 38 %, дислипидемия — 46 %. Всем пациентам проводили спирографию, определение вариабельности сердечного ритма («Варикард», Россия). Капилляроскопия выполнялась на микроскопе (КК 4-01-ЦАВ, Россия) с оценкой состояния капиллярной сети ногтевого валика безымянного пальца руки. Все пациенты получали мексидол внутривенно в виде инфузии по 5 мл в течение 5 дней, затем внутрь по 125 мг 3 раза в день в течение 4 недель. В качестве контрольной группы обследовано 20 здоровых лиц сопоставимого возраста.

Результаты исследования: у больных БА выявлен существенный вегетативный дисбаланс в сторону увеличения активности симпатической нервной системы. Это приводило к

увеличению стресс-индекса в 1,8 – 2,4 раза ($p < 0,05$), по сравнению с группой контроля. Результаты капилляроскопии сосудов верхних конечностей показали начальные проявления микрососудистых изменений — величина диаметра артериолярного и венозного отдела капилляра и средней скорости кровотока определялась на нижней границе нормы. Курсовая терапия мексидолом у больных БА увеличивала плотность капиллярной сети на 22 % за счет открытия дополнительных капилляров. Это сопровождалось повышением скорости объемного кровотока на 14 % ($p < 0,05$) и уменьшением ширины периваскулярной зоны с 98,3 ± 0,7 до 88,4 ± 0,7 мкм за счет снижения проницаемости сосудистой стенки капилляров. Вегетативная регуляция на фоне приема мексидола сохраняла высокий уровень активности симпатического отдела регуляции с ростом стресс-индекса с 417,5 ± 25,7 до 686,2 ± 36,6 ($p < 0,05$), что могло быть связано с формированием реакции адаптации на изменение условий функционирования микроциркуляции.

Выводы. Курсовой прием препарата мексидол способствует улучшению состояния микроциркуляторного русла, что сопровождается увеличением плотности капиллярной сети и средней скорости капиллярного кровотока с ростом активности симпатического отдела вегетативной регуляции.

Опыт применения фитопрепарата в поддержании микробиоты при заболеваниях пародонта

Громова Л. Е., Чернышова Е. Е., Смирнова В. С.

Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск, gromovaa@atknet.ru

Актуальность. Официальная медицина в наше время все чаще использует препараты растительного происхождения. В луковицах чеснока содержатся эфирные масла, полисахариды, а так же летучий антибиотик (фитонцид) — аллицин, представляющий собой моносульфооксид диаллилдисульфида, который выделяется при повреждении клеток растений. Фитопрепарат фитонцидин вырабатывается из свежего чеснока, подвергнутого переработке по оригинальной технологии.

Цель: оценить влияние фитопрепарата фитонцидин на микробиологический пейзаж ротовой полости у юношей с заболеваниями пародонта.

Материалы и методы. Было обследовано 60 юношей в возрасте от 18 до 23 лет, страдающих хроническим генерализованным катаральным гингивитом.

Фитонцидин назначали одним курсом в 2 недели по схеме: обработка десен стерильным марлевым тампоном, смоченным в растворе. Двукратно, до начала приема фитопрепарата и после юношам производили забор материала из ротовой полости, утром натощак. В качестве исследуемого материала изучали гингивальную жидкость, содержимое десневого кармана. После забора материала осуществляли культивирование и идентификацию выделенных микроорганизмов.

После проведенного лечения фитонцидином определяли его влияние на микрофлору ротовой полости. Проводился статистический анализ с использованием программы Statistica 6.0. Для представления результатов статистической обработки использовали величины медианы (Me), верхней (P75) и нижней квартилей (P25) в формате Me (P25-P75).

Результаты и их обсуждение. Основная роль в развитии воспалительных заболеваний полости рта принадлежит анаэробным микроорганизмам. До лечения фитонцидином общее количество анаэробов составляло $9 \cdot 10^4$, после лечения — $5 \cdot 10^4$, что свидетельствует о стихании инфекционного процесса.

Коринебактерии почти всегда встречаются в полости рта здорового человека. До лечения фитонцидином их титр составлял $3 \cdot 10^4$, после лечения — $1 \cdot 10^4$. Наблюдалось снижение их титра в три раза.

Относительно таких анаэробных микроорганизмов как энтерококки — их титр остался в норме.

До и после лечения фитопрепаратом титр лактобактерий, молочнокислых бактерий и грибов рода Candida составлял $1 \cdot 10^4$. Показатели после применения препарата остались неизменными.

Выводы. На фоне приема фитонцидина изменилась обсемененность ротовой полости микрофлорой. При повторном обследовании в мазках обнаружены представители анаэробных микроорганизмов в более низких титрах ($p < 0,01$). Фитопрепарат фитонцидин можно рекомендовать к применению в составе комплексной терапии при заболеваниях пародонта для более эффективной нормализации состава микрофлоры.

Определение родственных примесей в субстанции дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2

Грушевская Л. Н., Сергеева М. С., Гаевая Л. М., Илларионов А. А., Пятин Б. М.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва

Актуальность. Разработана методика определения родственных примесей в субстанции нового соединения, обладающего нейропротекторными свойствами, дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2, в рамках комплексных исследований по фармацевтической разработке и внедрению нового препарата в медицинскую практику.

Цель. Разработка методики определения родственных примесей в субстанции ГК-2 с помощью методов ТСХ и ВЭЖХ.

Материалы и методы. Субстанция ГК-2 (гексаметилендиамид *бис*-(N-моносукцинил-*L*-глутамил-*L*-лизина), исходные и промежуточные продукты ее синтеза — дициклогексилмочевина (примесь 2), гексаметилендиамин (примесь 3), N-оксисукцинимидный эфир $N^б$-бензилоксикарбонил-*трет*-бутил-*L*-глутаминовой кислоты (примесь 5), N-гидроксисукцинимид (примесь 6), гексаметилендиамид *бис*-($N^б$-бензилоксикарбонил-$N^е$-*трет*-бутилоксикарбонил-*L*-лизина (примесь 7), гексаметилендиамид *бис*-($N^е$-*трет*-бутилоксикарбонил-*L*-лизина (примесь 8), N,N-диметил-1,3-пропандиамин (примесь 9), гексаметилендиамид *бис*-($N^б$-бензилоксикарбонил-γ-*трет*-бутил-*L*-глутамил-$N^е$-*трет*-бутилоксикарбонил-*L*-лизина (примесь 10), гексаметилендиамид *бис*-(*N*-моносукцинил-γ-*трет*-бутил-*L*-глутамил-$N^е$-*трет*-бутилоксикарбонил-*L*-лизина (примесь 12). Разделение методом ТСХ проведено на пластинках Kieselgel 60 F254 (Merck), методом ВЭЖХ — на жидкостном хроматографе со спектрофотометрическим детектором Shimadzu LC-10.

Результаты и их обсуждение. Исходя из особенностей структуры, растворимости и вероятности появления анализируемых соединений в конечном продукте, все соединения были разделены на две группы. Содержание примесей 2, 3, 6 и 9 было предложено определять методом ТСХ, а примесей 5, 7, 8, 10 и 12 — методом ВЭЖХ.

Для анализа методом ТСХ выбрана система растворителей метанол — ледяная уксусная кислота — вода (20:5:10), детектирование в УФ-свете (254 нм), парах йода и спиртовым раствором нингидрина. Величина Rf ГК-2 составляла 0,75, примеси 2 — 0,90, примеси 3 — 0,53, примеси 6 — 0,82 и примеси 9 — 0,39. Пределы обнаружения примесей 3, 6 и 9 составляли около 0,1 мкг, примеси 2 — 3 мкг. На хроматограмму наносили 200 мкг ГК-2 (5 мкл раствора в воде) и для обнаружения примеси 2 – 15 мкл извлечения из субстанции в этаноле (эквивалентно 1500 мкг ГК-2). С помощью метода ТСХ примесей 2, 6 и 9 в образцах субстанции обнаружено не было, содержание примеси 3 — менее 0,1 %.

Для анализа методом ВЭЖХ были выбраны условия: стальная колонка 150 × 4,6 мм BDS Hypersil C18, 5 мкм (Thermo scientific), подвижная фаза (ПФ) — смесь 0,02М раствора калия гидрофосфата одноосновного (pH 2,7), метанола и ацетонитрила (180:20:10). Режим элюирования изократический, скорость потока ПФ — 1 мл/мин, температура колонки комнатная, аналитическая длина волны — 210 нм, объем пробы 20 мкл, концентрация испытуемого раствора — 1 мг/мл. Указанные условия не позволяли полностью разделить примеси 5, 7, 8, 10 и 12 (относительные времена удерживания ($t_{отн}$) от 0,27 до 0,36), однако в результате исследований было показано, что эти примеси в образцах субстанции либо отсутствуют, либо их суммарное содержание не превышает 0,07 %. Преимуществом выбранных условий являлось наиболее полное разделение неидентифицированных примесей, также присутствовавших в субстанции ГК-2. В различных образцах субстанции было обнаружено от 8 до 14 неидентифицированных примесей, содержание 5 из которых ($t_{отн}$: 0,70; 1,30; 1,49; и 2,21 и 2,81) составляло от 0,5 до 2,5 %, а содержание остальных не превышало 0,5 %. Суммарное содержание примесей составляло от 3,5 до 8 %.

Выводы. Разработана комплексная методика определения родственных примесей в субстанции ГК-2 с помощью методов ТСХ и ВЭЖХ. Определено содержание родственных примесей

в образцах субстанции ГК-2. Показано, что исходные и промежуточные продукты синтеза (примеси 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и 12) в образцах либо отсутствуют, либо содержание их незначительно.

Коррекция ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу миноксидилом на крысах Wistar

Губарева В. О., Пересыпкина А. А.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, 1214802@bsu.edu.ru

Актуальность. У 63 % пациентов с гипертонической болезнью имеются признаки гипертензивной ангиопатии. Изменения в сетчатке ведут к нарушению кровоснабжения и развитию ишемических состояний, которые можно корректировать путем прекондиционирования фармакологическими агентами. Одним из наиболее перспективных препаратов, не изученных в качестве ретинопротекторов, является миноксидил. В связи с вышесказанным следует отметить актуальность изучения протективных эффектов миноксидила на модели ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу.

Цель. Повышение эффективности фармакологической коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу с применением миноксидила.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Wistar массой 225 – 275 г. Манипуляции на крысах проводились в условиях общего обезболивания при внутрибрюшинном (в/б) введении раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг. N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводили в дозе 12,5 мг/кг/сут в течение 28 сут в/б ежедневно для моделирования ангиопатии сетчатки. Миноксидил вводили внутрижелудочно (в/ж) в дозе 0,5 мг/кг за 60 мин до введения L-NAME в нечетные дни эксперимента (каждые 48 ч). Данная доза миноксидила выбрана, исходя из литературных данных по фармакологическому прекондиционированию миноксидилом. Для исследования глазного дна у экспериментальных животных применена прямая офтальмоскопия на 29 сутки эксперимента (офтальмоскоп Bx a Neitz, Япония). Для расширения зрачка использовали глазные капли Ирифрин 2,5 %. Для увеличения применяли линзу Osher MaxField 78D модель OI-78M. Измерение уровня микроциркуляции в сетчатке крыс осуществляли методом ЛДФ после исследования глазного дна. Регистрацию осуществляли при помощи программно-аппаратного комплекса Biopac-systems MP-150 и датчика игольчатого типа TSD-144 (США). Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. Межгрупповые различия анализировались параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости.

Результаты и их обсуждение. В соответствии с протоколом исследования на 29 сутки эксперимента проводили офтальмоскопию глазного дна крысы Wistar на фоне коррекции патологии миноксидилом в дозе 0,5 мг/кг. Диск зрительного нерва (ДЗН) круглой или овальной формы и выделяется на фоне глазного дна бледно — розовым цветом. Границы ДЗН четкие. Он лежит в плоскости сетчатой оболочки. Анастомозов сосуды сетчатой оболочки не имеют. Вены и артерии прямолинейны, извитости нет. Вены слегка расширены на периферии. Общий фон розовый, не ишемизированный. Результаты ЛДФ: интактные (n = 10) — 743,6 ± 20,9 п.е.; контроль (n = 10) — 431,4 ± 13,8 п.е. ($p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных). На фоне коррекции патологии миноксидилом (n = 10) уровень микроциркуляции в сетчатке составил 730,5 ± 15,9 п.е., что достоверно отличается от значения в группе контроля ($p < 0,05$). В группе с коррекцией патологии миноксидилом, 0,5 мг/кг на фоне введения глибенкламида, 5 мг/кг данный показатель составил 436,2 ± 12,9 п.е. ($p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных).

Выводы. При исследовании глазного дна крыс Wistar при проведении офтальмоскопии и измерении уровня микроциркуляции в сетчатке методом ЛДФ на фоне коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу миноксидилом обнаружены выраженные протективные эффекты миноксидила в дозе 0,5 мг/кг. При введении глибенкламида на фоне коррекции патологии миноксидилом положительные эффекты устранялись, подтвердилась реализация протективных эффектов миноксидила за счет участия АТФ-зависимых калиевых каналов.

Избирательная активация систем трансдукции сигнала, сопряженных с тирозинкиназными рецепторами

Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, tata-sosnovka@mail.ru

Тирозинкиназные рецепторы (ТКР), открытые в конце прошлого века, являются регуляторами критических клеточных процессов — пролиферации и дифференцировки, метаболизма, выживаемости и контроля клеточного цикла. 58 ТКР человека делятся на 20 подсемейств, из которых нейротрофиновое включает TrkA, TrkB и TrkC. Их лигандами являются нейротрофины NGF, BDNF, NT3 и NT4. NGF специфически взаимодействует с TrkA, BDNF и NT4 с TrkB, NT3 с TrkC. Trk активируются в результате вызванной лигандом димеризации и последующего аутофосфорилирования тирозиновых остатков цитоплазматического домена. В результате на Trk формируются сайты связывания адапторных и сигнальных белков, образуются комплексы этих белков с Trk, которые активируют сигнальные каскады PI3K/AKT, MAPK/ERK и PLC-γ. Эти каскады в разной степени вовлечены в нейропротекцию, дифференцировку, синаптическую пластичность и нейрогенез. Из лигандов Trk наиболее изучены NGF и BDNF. Установлены ключевая роль BDNF в депрессии и участие NGF в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, таких как ишемия мозга, болезни Альцгеймера и Паркинсона и др. Полноразмерные нейротрофины фармакологически непригодны из-за фармакокинетических ограничений и наличия серьезных побочных эффектов, таких как гиперальгезия, катастрофическая потеря веса, канцерогенез. При этом, например, гиперальгезия, вызванная NGF, обусловлена активацией MAPK. Вместе с тем известно, что способность нейротрофинов предотвращать развитие апоптоза обусловлена активацией сигнального пути AKT. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова поставлена и решена задача создания малых молекул, имитирующих действие нейротрофинов и избирательно активирующих пострецепторные сигнальные пути. Нейротрофины представляют собой симметричные гомодимеры, мономерные единицы которых содержат 7 бета-тяжей, связанных 4 шпилькообразными петлями, три из которых экспонированы наружу (петли 1, 2, 4) и, тем самым, наиболее важны для распознавания рецептором. Мы высказали гипотезу, что разные петли нейротрофинов активируют разные пострецепторные сигнальные пути. В рамках гипотезы получены гомодимерные дипептидные миметики бета-изгибов отдельных петель NGF и BDNF. Соединения сконструированы по единому плану — сохранялся центральный дипептидный участок бета-изгиба, предшествующий а.о. заменялся на его биоизостер, димеризацию проводили по С-концам с помощью гексаметилендиамина. Методом Вестерн-блот-анализа было показано, что миметики NGF активируют TrkA, а миметики BDNF — TrkB. Миметик 4-й петли NGF (ГК-2) и миметик 1-й петли BDNF (ГСБ-214) селективно активировали AKT, а миметик 2-й петли BDNF (ГТС-201) — ERK. Миметики 1-й петли NGF (ГК-6) и 4 -й петли BDNF (ГСБ-106) активировали оба пути. Миметики, активирующие оба каскада, по своим эффектам были близки соответствующим нативным нейротрофинам. ГК-6 обладал как нейропротективной, так и дифференцировочной активностью и снижал порог болевой чувствительности у крыс. Для ГСБ-106 была выявлена антидепрессивная активность, характерная для BDNF. С другой стороны, ГК-2, обладая выраженной нейропротективной активностью, не влиял на дифференцировку и не вызывал гиперальгезии, а ГСБ-214 и ГТС-201 проявляли нейропротективную, но не антидепрессивную активность. Ни один из миметиков не вызывал потерю веса. Таким образом, паттерны активации пострецепторных путей полностью соответствовали спектру зарегистрированных фармакологических эффектов. Принципиальными и приоритетными являются доказательства того, что для проявления антидепрессивной активности необходима активация как PI3K/AKT, так и MAPK/ERK, а для нейропротекции — активация AKT-сигнального пути. Наиболее активные миметики ГК-2 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина)) и ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина)) были отобраны для разработки в качестве потенциальных лекарственных препаратов для лечения ост-

рых нарушений мозгового кровообращения и депрессии соответственно. Эти препараты на настоящий момент прошли полный цикл доклинических и фармацевтических исследований в рамках ФЦП ФАРМА-2020 (Гос. контракты № 14.N08.12.0051 и № 14.N08.12.0086).

Дерматопротекторная активность сочетания мафусола с рексодом в условиях нормо- и гипергликемии, вызванной аллоксановым сахарным диабетом, осложненным экзогенной гиперхолестеринемией

Гулевская О. Н., Уваров А. В.

Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, olga.stoyalova@bk.ru

Актуальность. Нарушения микроциркуляции в кровеносном русле кожи сопровождают многие заболевания и патологические состояния. В этом плане большого внимания заслуживают микро- и макроангиопатии, возникающие при сахарном диабете (СД), осложненном атеросклерозом, нередко влекущие за собой развитие такого грозного осложнения, как диабетическая стопа.

Одним из перспективных направлений в комплексном лечении нарушений микроциркуляции крови в различных органах и тканях, включая кожу, при СД, осложненном атеросклерозом, является как раздельное, так и сочетанное применение антиоксидантов и антигипоксантов.

Исходя из вышеизложенного, для исследования в отмеченном направлении нами были избраны препараты мафусол и рексод, первый из которых содержит фумаровую кислоту, входящую в цикл Кребса и обеспечивающую поддержание энергетических процессов в тканях на должном уровне, второй — представляющий собой рекомбинантную супероксиддисмутазу человека, является ферментом первой линии антирадикальной защиты организма, обладающим также выраженным противовоспалительным, противогипоксическим, цито- и мембранотропным действием.

Цель. Повысить выживаемость кожи при редуцированном кровообращении на фоне нормо- и гипергликемии, вызванной аллоксановым СД (АСД), осложненным экзогенной гиперхолестеринемией (ЭГХ), путем применения сочетания мафусола с рексодом.

Материалы и методы. Изучение дерматопротекторной активности (ДПА) сочетания мафусола с рексодом проводили в опытах на нелинейных крысах согласно методам, описанным А. В. Зеленской, П. А. Галенко-Ярошевским (2013), и Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (ред. А. Н. Миронов и соавт., 2012).

Результаты и их обсуждение. В экспериментах на хвостах (с одновременным лигированием всех сосудов с окружающими тканями, за исключением дорсальных артерии и вены) мафусол и рексод при внутривенном (в/в) введении на фоне нормогликемии обладают гистопротекторным действием; наиболее эффективной дозой первого является 12,5 мг/кг, второго — 0,02 мг/кг. Сочетанное применение мафусола (6,25 мг/кг) и рексода (0,01 мг/кг) вызывает значительное усиление гистопротекторных эффектов этих препаратов.

Одно- и 7-кратное (один раз в сутки) в/в введение мафусола (6,25 мг/кг), рексода (0,01 мг/кг) и, особенно, их сочетания (6,25 + 0,01 мг/кг соответственно) при моделировании кожной складки — КС (в области спины) и кожного лоскута (КЛ) с артериовенозной недостаточностью (в области передней брюшной стенки) проявляют выраженную ДПА. Причем, если в случаях с КС ДПА препаратов и их сочетания более значима при 7-кратном введении, то в случаях с КЛ различий в выживаемости кожи при одно- и 7-кратном введении этих веществ не наблюдалось.

Сочетание мафусола (6,25 мг/кг) с рексодом (0,01 мг/кг) при в/в введении (1 раз в сутки в течение 14 дней) как в условиях нормо- так и гипергликемии, вызванной АСД и осложненной ЭГХ, проявляет значимое гипогликемическое действие, вызывает снижение в крови общего холестерина, триглицеридов и повышение уровня липопротеидов высокой плотности; не оказывает существенного влияния на уровень β-липопротеидов при нормогликемии и способствует снижению их уровня на фоне гипергликемии.

Вывод. Мафусол, рексод и, особенно, их сочетание обладают ДПА при нормо- и гипергликемии, вызванной АСД, осложненным ЭГХ. Сочетание мафусола с рексодом может быть рекомендовано для более широкого экспериментального изучения в качестве потенциального дерматопротекторного лекарственного средства.

Особенности микробиоценоза организма больных остеоартритом при применении нестероидных противовоспалительных препаратов

Гульнева М. Ю., Носков С. М., Малафеева Э. В.

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, m.gulneva@rambler.ru

Актуальность. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее востребованным препаратам во всем мире и используются в лечении многих воспалительных заболеваний. НПВП удобны в использовании, доступны в плане выписки и приобретения, что делает их незаменимыми особенно при лечении такого распространенного заболевания как остеоартрит (ОА). В настоящее время отмечается возрождение интереса к кишечной микрофлоре и её влиянию на здоровье и болезни человека. Появляются новые факты, свидетельствующие о связи кишечного биоценоза с ревматическими болезнями. В связи с этим актуально исследование влияния длительного приема НПВП на микробиоценоз организма больных ОА, что может иметь значение в понимании факторов, инициирующих прогрессирование хронического воспаления и повышающих риск осложнений.

Цель исследования. Изучить особенности микробиоценоза организма у больных ОА при применении НПВП.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 65 пациентов с первичным ОА коленных суставов. Средний возраст составлял 59,78 ± 7,78 лет, средняя длительность заболевания — 9,53 ± 4,87 лет. Среди обследованных больных преобладали пациентки с избыточным весом, средний ИМТ составил 31,61 ± 7,76 кг/м2. В терапии пациентов с ОА на момент включения в исследование применялись НПВП в средних терапевтических дозах (нимесулид 200 мг в сутки или мелоксикам 7,5 – 15 мг в сутки или диклофенак 75 – 150 мг в сутки). 18 больных (27,69 %) применяли НПВП постоянно и 47 (72,31 %) — использовали данные препараты в период усиления болей. Бактериологическим методом проведено изучение микрофлоры слизистых оболочек носа и толстого кишечника с определением видового и количественного состава микроорганизмов.

Результаты и их обсуждение. При постоянном применении НПВП у 72,22 % больных ОА наблюдалось выделение условно-патогенных энтеробактерий (УПЭБ) рода *Klebsiella*, Proteus, Enterobacter, а у больных, использовавших данные препараты в период усиления болей, частота выделения кишечных бактерий составила 34,04 % ($p < 0{,}001$). Именно грамотрицательные бактерии являются особенно важными в патогенезе НПВП-индуцированных энтеропатий, возможно, через освобождение эндотоксина (Syer S. D., 2015). У больных ОА при постоянном применении НПВП наблюдалось развитие микробиологических нарушений микрофлоры кишечника III степени в 27,78 % случаев, у пациентов, использовавших НПВП в период усиления болей, такие нарушения не были выявлены ($p < 0{,}001$). У больных при применении НПВП в период усиления боли в 31,91 % случаев отсутствовали микробиологические нарушения микробиоценоза кишечника, при постоянном применении НПВП только у одного пациента не наблюдалось данных нарушений ($p < 0{,}05$). Характеризуя качественный состав микрофлоры слизистых оболочек носа у больных ОА, следует отметить, что при постоянном применении НПВП наблюдалось существенное увеличение частоты выделения бактерий рода *Klebsiella* — до 66,67 % случаев. У больных, которые использовали НПВП в период усиления боли, данные микроорганизмы выделялись в 8,51 % случаев ($p < 0{,}01$), что свидетельствует об усилении транслокации бактерий из кишечника в условиях повышения кишечной проницаемости под действием НПВП. При анализе соотношения частоты выделения грамположительных микроорганизмов — стафилококков отдельных видов и кишечных бактерий, следует отметить, что у больных при постоянном

применении НПВП относительно чаще выделялись бактерии семейства *Enterobacteriaceae*.

Вывод. Постоянный прием НПВП у больных ОА сопровождается развитием микробиологических нарушений микрофлоры кишечника III степени в 27,8 % случаев с более частым обнаружением бактерий семейства Enterobacteriaceae.

Взаимозаменяемость БАДов и лекарственных средств, содержащих аскорбиновую кислоту

Гуреева А. А., Кельдибеков М. Ю., Яценко А. А.

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, yatsenkoaa@bk.ru

Актуальность. В настоящее время на отечественном и зарубежных рынках представлено более 50 видов таблеток лекарственных средств (ЛС) и биологически активных добавок (БАД), содержащих в своем составе аскорбиновую кислоту. Как правило, прием таблеток, содержащих аскорбиновую кислоту, осуществляется потребителями бесконтрольно. В связи с этим, практический интерес представляет собой оценка взаимозаменяемости таблеток ЛС и БАД.

Целью исследования явилось изучение содержания количества аскорбиновой кислоты в таблетках ЛС и БАД, а также оценка рекомендуемых различными производителями разовых, суточных, курсовых доз приема аскорбиновой кислоты.

Материалы и методы. Количественное содержание аскорбиновой кислоты в таблетках определяли с помощью паспортов ЛС, а также инструкций по применению ЛС и БАД. Расчет суточных и курсовых доз определяли в соответствии с режимом приема ЛС и БАД, рекомендованных производителями.

Результаты и обсуждение. В ходе анализа паспортов ЛС и инструкций по применению ЛС и БАД установлены рекомендуемые производителями дозы аскорбиновой кислоты. Диапазон значений разовых доз для ЛС 50 – 500 мг, для БАД — 7 – 1000 мг. Суточные дозы для ЛС составили 150 – 1000 мг, для БАД — 35 – 1000 мг; курсовые дозы для ЛС — 3500 – 7000 мг, для БАД — 1050 – 24000 мг. В то же время известно, что потребность в аскорбиновой кислоте у взрослого человека составляет в среднем 70 – 150 мг в день, а при заболевании цингой суточная доза может быть увеличена до 300 – 1000 мг. Полученные результаты свидетельствуют о том, что производителями БАД допускают превышение разовой, суточной и курсовой доз аскорбиновой кислоты по сравнению с соответствующими дозами ЛС более, чем в 2 – 3 раза.

Вывод. Анализ данных показал возможность взаимозаменяемости БАД и ЛС, содержащих аскорбиновую кислоту. Прогнозировать клинический эффект и безопасность приема БАД, содержащих аскорбиновую кислоту в дозе, превышающей терапевтическую, не представляется возможным. Необходим контроль за производством БАД, содержащих активные вещества, доза которых превышает их известную терапевтическую дозу.

Поиск и изучение ингибиторов Na^+/H^+ обменника среди производных хиназолина, содержащих свободную гуанидиновую группу

Гурова Н. А., Озеров А. А., Гурова В. В.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, gurova.vlgmed@mail.ru

Актуальность. Na^+/H^+ обменник 1 изоформы (NHE-1) активно рассматривается в качестве мишени для поиска новых цитопротекторных соединений.

В международной базе ингибиторов NHE (Thomson Reuters Integrity, 2011) 54 % соединений являются гуанидинсодержащими. В ранее на кафедре фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ получены экспериментальные данные о NHE-1 ингибирующей активности 78 производных циклических гуанидинов *in vitro* в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ М. При проведении фармакофорного анализа соединений с высоким NHE-1-ингибирующим уровнем активности, были выявлены потенциальные 2D-фармакофоры, в том числе гуанидиновая группировка — частично или полностью встроенная в гетероцикл. Выдвинуто предположение, что на реализацию данного вида активности влияют электронные параметры гуанидинового фрагмента и атомов его ближайшего окружения.

Поливалентность гуанидиновых соединений и вариации их фармакологических активностей придают им большую значимость для проектирования и разработки новых терапевтических агентов.

Цель исследования. Поиск ингибиторов NHE-1 среди новых производных хиназолина, содержащих в своей структуре свободную гуанидиновую группу, и изучение кардиопротекторных свойств наиболее активного соединения.

Материал и методы. Влияния на активность NHE-1 было изучено *in vitro* на тромбоцитах кролика (D. Rosskopf et.al. (1991), K. Kusumoto (2002)). Изучено 9 производных хиназолина с шифром BMA, синтезированные проф., д.х.н. А. А. Озеровым (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России) в диапазоне концентраций $1 \cdot 10^{-10} – 1 \cdot 10^{-8}$ М. Рассчитывали IC_{50}. В качестве препарата сравнения использован селективный ингибитор NHE-1 — зонипорид (SIGMA, США), IC_{50} которого составляет $2,7 \cdot 10^{-8}$ М/л. Кардиопротекторные свойства наиболее активного вещества в дозе 1 мг/кг изучили *in vivo* на модели перевязки общего ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в течение 60 минут с последующей 60 минутной реперфузии у крыс и оценивали по размерам зоны некроза миокарда. Все статистические расчеты проводили с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0, фирмы StatSoft, Inc. (США).

Результаты и их обсуждение. В исследовании *in vitro* все производные хиназолина вызывали угнетение активности NHE-1. IC_{50} составили для BMA-1310, BMA-1315, BMA-1316, BMA-1317, BMA-1321, BMA-1322, BMA-1323, BMA-1324 $1,2 \cdot 10^{-8}$, $5,4 \cdot 10^{-10}$, $4,5 \cdot 10^{-10}$, $1 \cdot 10^{-10}$, $3,9 \cdot 10^{-10}$, $3,2 \cdot 10^{-12}$ $1,6 \cdot 10^{-9}$, $8,3 \cdot 10^{-12}$М соответственно, что статистически значимо превышает активность зонипорида. Эффект соединения BMA-1325 был меньше 50 %. Таким образом, по величине IC_{50} наиболее активным явилось соединение BMA-1322. При изучении острой токсичность на мышах при внутрибрюшинном введении $ЛД_{50}$ BMA-1322 составила 1043:1147 мг/кг и относится к малотоксичным (4 класс). У животных с ишемией/реперфузией ЛКА, получавших соединение BMA-1322, величина размера некроза миокарда была статистически достоверно на 30 % ниже контрольных с ишемией без лечения.

Выводы. Среди 9 производных хиназолина, содержащих в своей структуре свободную гуанидиновую группу, найдены 8 соединений с высокой NHE-1-ингибирующей активностью. Наиболее активное *in vitro* соединение BMA-1322 проявило кардиопротекторные свойства на модели ишемии/реперфузии у крыс. Полученные результаты подтверждают перспективность поиска новых ингибиторов NHE-1 среди гуанидинсодержащих производных хиназолина.

К вопросу о безопасности первой фазы клинических исследований инновационных лекарственных средств

Гуськова Т. А.

Центр трансфера фармацевтических технологий имени М. В. Дорогова Ярославского государственного педагогического университета имени К. Д. Ушинского, Ярославль, tagus@rambler.ru

Назначая человеку впервые фармакологический препарат, который еще не является лекарственным средством, но обладает определенной, часто очень высокой, биологической активностью, необходимо быть уверенным в безопасности этого назначения. Безопасность человека при проведении клинических исследований лекарственных средств должна быть основана на результатах их доклинического изучения. Ценность доклинических токсикологических исследований на животных: (1) определение токсических и летальных доз препарата, (2) изучение дозовой зависимости выявленных эффектов, (3) оценка повреждающего действия препарата на структуру органа гистологическими и гистохимическими методами, (4) оценка способности препарата к кумуляции (материальной или функциональной). Для проведения I фазы клинических исследований, как правило, достаточно доклиническое изучение острой и подострой (введение препарата в течение 14 дней) токсичности на 2-х видах животных (мышах и крысах). В процессе этих исследований проводится оценка влияния фармакологического средства на показатели функционального состояния органов и систем организма экспериментальных животных, а также влияние на структуры их внутренних органов (гистологические и гистохимические исследования). В случае необходимости могут потре-

боваться более глубокие исследования. Задачей I фазы клинических испытаний является изучение переносимости нового препарата волонтерами, т.е. здоровыми или, как их еще называют, «бессимптомными» добровольцами. При этом главной задачей является тезис «не навреди», в связи с чем очень важна рекомендация первой дозы для волонтера. Начальная клиническая доза не должна быть токсичной, но должна быть достаточной для того, чтобы быстро добиться выполнения одной из основных целей I фазы клинических испытаний, которая формулируются как оценка терапевтической переносимости препарата. Для каждого препарата должна быть определена наибольшая доза, испытанная на животных, которая не вызывала существенных изменений в состоянии гомеостаза группы подопытных животных в сравнении с контрольной группой. При выборе этой дозы наибольшее значение имеют: длительность введения препарата животным и методы оценки влияния на них препарата. При отсутствии отклонений в показателях функционального состояния органов у экспериментальных животных от физиологической нормы основным тестом, определяющим влияние препарата на организм, является гистологическое исследование структуры органов. Доза препарата, при введении которой у животных обнаружены незначительные изменения в структуре органа-мишени, носящие обратимый характер и не определяющиеся у животных через определенный срок после прекращения введения препарата, может быть принята за дозу без наблюдаемого отрицательного эффекта (ДБНОЭ). Для пересчета этой дозы с животного на человека необходимо использовать соответствующие коэффициенты пересчета по поверхности тела. Полученная доза определяется как максимальная рекомендуемая начальная доза (МРНД). В Протоколе 1-ой фазы клинических исследований должны быть учтены все моменты, обеспечивающие безопасность для человека: — предлагаемый диапазон доз фармакологического средства должен быть обоснован и подтвержден данными по оценке его безопасности на животных; — выбранная программа мониторинга должна включать контроль за состоянием органов и систем организма, являющимися органами-мишенями у животных; — критерии включения и исключения волонтеров в предлагаемое исследование должны исключить лиц, имеющих в анамнезе патологию органов и систем организма, являющихся органами-мишенями у животных, что повысит степень безопасности для волонтеров при первом назначении им инновационного препарата.

Цитостатики на цианосубстанциях

Давыдова В. В., Марьясов М. А., Илларионова Е. С., Еремкин А. В., Федоров П. И., Насакин О. Е.

Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Чебоксары, ecopan21@inbox.ru

Актуальность. Проблема лечения раковых заболеваний одна из основных в современной фармации. 17 млн. человек заболевших и 8 млн. умерших в 2017 говорят о ее актуальности.

Цель исследования — разработка новых принципов алкилирования азотистых оснований ДНК для лечения рака.

Материалы и методы. Мы проводим работы с целью создания принципиально новых, «мягких» природных алкилаторов — цианоорганических соединений (ЦС). Известно. что более 3000 растений синтезируют ЦС, что является предпосылкой для настоящей работы. Предлагаемые субстанции — органические молекулы, содержащие от одной до четырех цианогрупп в этильном фрагменте субстанции, а также в их гибридах с нанотрубками и наноалмазами (НТ и НА). Биоактивность изучали в NCI (Мэриленд, США), НОЦ «Фармацевтики» (г. Казань).

Результаты. Были испытаны следующие цианосубстанции (ЦС): 3-((R-гидразогидразо-но)-метил)циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы, 3((2-R-гидразоно)метил)-6-метилциклогес-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилы, 1,1,2,2-тетрацианоциклопентаны, 1,3,5-триарил-2,4-диазапентан-1,4-диены, трицианобициклоимины, цианопираны и цианотетрагидропиридины, цианоэфиры терпеновых спиртов. Все они впервые получены в нашей лаборатории. Результаты исследования антипролиферативной активности соединений в концентрации 10 – 5 моля по программе One-Dose Screen на клетках, полученных из опухолей легких, толстой кишки, мозга, яичников, почек, предстательной железы, молочной железы, а также лейкемии и меланомы человека. При концентрации 10 мкМ было выявлено значительное ингибирование опухолевых клеток. Особенно это проявляется в отношении лейкемии, так как подавляется рост тестовых культур (CCRF-CEM, YL-60(TB), K-562<MOLT-4, RPMI-8226, SR). Среднее значение ингибирования данных линий составляет 88,4 %, максимальное — 95,4 % (SR). Обнаружено. что вещества, содержащие в своем составе остатки природных терпеновых альдегидов и спиртов, более активно захватываются клетками и проявляют более выраженное цитотоксическое действие. Результаты испытаний показывают, что полицианосодержащие органические соединения легко алкилируют нуклеофильные фрагменты в бурно делящихся ДНК клеток различных опухолей. При этом они не обладают общеядовитым, тератогенным и канцерогенным действием. Сделано предположение о том, что алкилированию ЦС подвержено наиболее нуклеофильное положение 5 в азотистом основании ДНК урациле. Углеродные наноструктуры (УН) являются одними из основных претендентов на роль «идеальных» носителей для систем доставки ЛВ, так как их поверхность можно направленно изменять для ковалентной или адсорбционной иммобилизации БАВ и ЛВ. Мы получаем гибриды БАВ с УН — 6 – 10 % от массы носителей. Испытания на чистых линиях клеток опухолей проводили в NCI США, некоторых образцов — в НОЦ «Фармацевтики» г. Казань. Были испытаны разнообразные цианосубстанции, включая трициановиниловые эфиры терпеновых спиртов. Результаты исследования антипролиферативной активности соединений в концентрации 10^{-5} моль Особенно это проявляется в отношении лейкемии, так как подавляется рост тестовых культур (CCRF-CEM, YL-60(TB), K-562< MOLT-4, RPMI-8226, SR). Среднее значение ингибирования данных линий составляет 88,4 %, максимальное — 95,4 % (SR).

Выводы. Полученные результаты подтверждают, что субстанции, содержащие полинитрильные, а особенно 1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент, проявляют свойства нового, неизвестного ранее фармакофора.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 15-13-10029.

Производные 5-гидроксиникотиновой кислоты: новые соединения с кардиопротекторным действием

Даниленко Л. М., Тимохина А. С., Хаванский А. В., Даниленко А. П., Котельникова А. С.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород

Актуальность. Одним из механизмов патогенеза и прогрессирования ишемических состояний миокарда является оксидативный стресс в миокарде, приводящий к повреждению кардиомиоцитов и сопряженных с этим нарушений функциональных свойств сердечной мышцы. Итогом этих сложных изменений является ремоделирование левого желудочка с дальнейшим прогрессированием систолической и диастолической дисфункции, развитием повторных инфарктов миокарда, эмболических инсультов, внезапной смерти. Поэтому поиск потенциальных кардиопротекторных средств среди различных групп производных является актуальным и целесообразным.

Цель исследования: изучить кардиопротективные эффекты производных 5-гидроксиникотиновой кислоты на доксорубициновой модели кардиомиопатии.

Материалы и методы. Эксперимент проводили с учетом требований и принципов гуманного обращения с экспериментальными животными. Все крысы были разделены на 5 опытных групп по 10 животных. Первая группа, контрольная, которой внутрибрюшинно вводили физиологический раствор. Второй группе внутрибрюшинно вводили доксорубицин (Teva) в кумулятивной дозе 20 мг/кг, однократно, третьей — доксорубицин и ССК-77 (35,4 мг/кг/сутки), четвертой — доксорубицин и ССК-497 (74,4 мг/кг/ сутки), пятой препарат референс мексикор («МираксБиоФарма») в дозе 85,72 мг/кг/сутки на фоне моделирования патологии. Животных из эксперимента выводили через 48 часов. На изолированном по Лангендорфу сердце крысы изучали кардиопротективное действие производных 5-гидроксиникотиновой кислоты на сократительную функцию изолированного сердца, подвергшегося предворительной доксорубициновой (20 мг/кг, внутрибрюшинно за 48 часов) патологии. Кардиопротективное действие оценивали по результатам

функциональной пробы с высокочастотной стимуляцией (480 уд./мин.) в условиях гиперкальциевой (5 ммоль) перфузии.

Результаты и их обсуждение. В качестве критерия оценки кардиопротекторной активности использовали коэффициент S_{tTTI}..Для этого рассчитывали площадь дефекта диастолы (S_{tTTI}) путем оценки площади под кривой подъема конечно-диастолического давления в течение 15 секунд с навязыванием сердцу высокого ритма сокращений. При этом у интактных крыс S_{tTTI} равен 1,4 ± 0,1 ус.ед., а у крыс с моделированием патологии 8,3 ± 0,3 ус.ед. В группах с производными ССК-77(35,4 мг/кг/сутки) и ССК-497(74,4 мг/кг/ сутки) коэффициент S_{tTTI} составил 2, 1 ± 0,3 ус. ед. и 3,3 ± 0,2 ус. ед. соответственно.

Наличие кардиопротективного эффекта установлено и у препарата сравнения мексикора в дозе 85,72 мг/кг/сутки, что выражается в восстановлении сократительной функции сердца и снижении «дефекта диастолы» ($S_{TT}I$) до значений 5,3 ± 0,2 ус.ед.

Приведенные результаты наглядно демонстрируют, что изучаемые субстанции ССК-77 и ССК-497 проявляет наиболее выраженные кардиопротективные эффекты превосходящие по своей кардиопротекторной активности препарат референс мексикор, что выражается в снижении коэффициента S_tTTI.

Выводы. На основании полученных данных можно сделать вывод, что производные 5-гидроксиникотиновой кислоты ССК-77 и ССК-497 обладают кардиопротективной активностью на модели доксорубициновой кардиомиопатии, выражающейся в предотвращении «дефекта диастолы» и способствует максимальному повышению устойчивости сократительного аппарата сердечной мышцы.

Органо- и тканеспецифичность антигенотоксических эффектов афобазола, бетаина и бетулина

Даугель-Дауге Н. О., Тюкова А. М., Жанатаев А. К., Дурнев А. Д.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, daugelspam@mail.ru

Актуальность. Поиск антимутагенов и характеристика спектра их протекторной активности является важным направлением защиты генома человека и профилактики генетически обусловленных болезней. В ходе многолетних исследований в лаборатории фармакологии мутагенеза были отобраны соединения, перспективные к разработке в качестве фармакологических средств защиты генома — афобазол, бетаин и бетулин. Соединения продемонстрировали выраженные антимутагенные эффекты в клетках костного мозга мышей, снижая и предотвращая кластогенные эффекты мутагенов с различными механизмами повреждающего действия.

Целью настоящих исследований явилась оценка антигенотоксической активности указанных соединений в различных органах и тканях животных.

Материалы и методы. Исследование проведено методом ДНК-комет в клетках костного мозга, печени, почек и селезенки мышей в условиях 3-часовой экспозиции. Модельные мутагены метилметансульфонат (40 мг/кг) и диоксидин (200 мг/кг) вводили внутрибрюшинно. Афобазол (1 и 10 мг/кг), бетаин (1 и 10 мг/кг) и бетулин (1, 10 и 100 мг/кг) вводили перорально, одновременно с инъекцией мутагенов.

Результаты исследования. В экспериментах с использованием ДНК-алкилирующего генотоксиканта метилметансульфоната выраженные антигенотоксические эффекты установлены для афобазола. Препарат в обеих использованных дозах на 45 – 70 % снижал индуцированные мутагеном ДНК-повреждения, при этом наибольший протекторные эффекты выявлены в клетках почек и печени. Бетаин продемонстрировал защитные эффекты только в костном мозге. Бетулин в зависимости от дозы проявил антигенотоксичность в клетках почек (во всех дозах), печени (100 мг/кг) и селезенки (1 и 10 мг/кг). При использовании для индукции повреждений ДНК прооксиданта диоксидина афобазол проявил протекторные эффекты только в клетках почек и селезенки в дозе 10 мг/кг. Бетаин в обеих дозах на 35 – 65 % снижал генотоксические эффекты диоксидина в клетках костного мозга, печени и почек.

Выводы. В настоящем исследовании установленные ранее в цитогенетическом тесте в клетках костного мозга ДНК-протекторные эффекты афобазола, бетаина и бетулина подтверждены для различных органов и тканей животных. Ни в одном случае не выявлено про-генотоксического действия, что свидетельствует о безопасности применения указанных соединений. Антигенотоксические эффекты органо-и тканеспецифичны и зависят от дозы и используемого генотоксиканта, при этом для всех соединений установлены выраженные защитные эффекты в клетках почек. Полученные данные позволяют рекомендовать применение афобазола и бетаина, как зарегистрированных фармакологических средств, в качестве средств защиты генома у человека, а также определяют с этой целью перспективность дальнейшей разработки бетулина.

Дипептидные лиганды TSPO: дизайн, синтез и фармакологическая активность

Деева О. А., Левицкая Е. С., Поварнина П. Ю., Яркова М. А., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, olga.angstrem@gmail.com

Актуальность. Транслокаторный белок (18 kDa, TSPO), ранее известный как периферический бензодиазепиновый рецептор, участвует в транспорте холестерина от внешней к внутренней митохондриальной мембране, что является лимитирующей стадией в синтезе нейростероидов [Rupprecht R., Nat. Rev. Drug Discov. 2010]. Недостаток их синтеза связан с анксиогенезом, нейродегенерацией, нарушением процессов клеточной пролиферации, апоптозом и др. Нейростероидные гормоны взаимодействуют с отличным от бенздиазепинового участком $ГАМК_a$ рецептора и обладают анксиолитической активностью без побочных эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов. Поэтому TSPO рассматривается как новая перспективная фармакологическая мишень для создания анксиолитиков.

Цель работы заключается в изыскании и фармакологическом изучении принципиально новых лигандов TSPO на основе замещенных триптофанил-содержащих дипептидов.

Материалы и методы. С использованием собственной оригинальной стратегии пептидного дизайна [Гудашева Т. А., Известия академии наук, 2015] был получен первый дипептидный лиганд TSPO амид N-карбобензокси-L-триптофанил-L-изолейцина, лабораторный шифр ГД-23 [Гудашева Т. А. и др., Доклады академии наук, 2015; Патент РФ № RU 2573823]. Для дипептида ГД-23 было показано наличие анксиолитической активности в батарее валидированных фармакологических тестов у грызунов в интервале доз 0,1 – 1,0 мг/кг при внутрибрюшинном и пероральном введении. С помощью фармакологического ингибиторного анализа были доказаны его лигандные свойства [Гудашева Т. А. и др., Доклады академии наук, 2016]. Проведение молекулярного докинга ГД-23 в активный центр рецептора с помощью программного обеспечения Glide позволило нам уточнить структуру дипептидного лиганда TSPO: боковая цепь остатка Ile в структуре ГД-23 была заменена на менее разветвленную боковую цепь остатка Leu, а бензилоксикарбонильный радикал при Trp — на фенилпропионильный, что, не нарушая гидрофобных лиганд-рецепторных взаимодействий в активном центре, позволило уменьшить стерические затруднения положения лиганда в кармане. На этом основании нами было синтезировано соединение амид N-фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина, (лабораторный шифр ГД-102) Дипептид ГД-102 получали классическим методом пептидного синтеза в растворе — активированных сукцинимидных эфиров. Фармакологическая активность соединения ГД-102 была изучена в валидированных фармакологических тестах: «Открытое поле со световой вспышкой» и «Вынужденное плавание» по Порсолту у мышей линии Balb/C.

Результаты и их обсуждение. Для дипептида ГД-102 показано наличие анксиолитической активности, которая проявлялась в дозах на порядок меньших (0,01 – 0,1 мг/кг внутрибрюшинно), чем у исходного ГД-23. Соединение ГД-102 в отличие от ГД-23 обладало антидепрессивной активностью в интервале доз 0,01 – 0,05 мг/кг внутрибрюшинно в тесте «Вынужденное плавание» по Порсолту у мышей, достоверно уменьшая время иммобильности.

Выводы. Таким образом, нами получен новый потенциальный дипептидный лиганд TSPO обладающий как анксиолитической, так и антидепрессивной активностью. Это соединение может стать основой для развития нового класса психотропных препаратов с нейростероидным механизмом действия.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 17-04-00861 «Дизайн,

синтез и изучение анксиолитической активности дипептидных лигандов TSPO рецептора как основа для создания нового класса быстродействующих анксиолитиков»).

Влияние нейроглутама на процессы репродукции крыс

Денисова Т. Д., Мазанова Ю. А., Кузубова Е. А., Мальцев М. В., Мелихова Н. В., Бугаева Л. И., Тюренков И. Н.

НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России, Волгоград, Lb.bugaeva@rambler.ru

Актуальность. Нейроглутам новое малотоксичное потенциальное антидепрессивное лекарственное средство с широким диапазоном терапевтического индекса. В доклинических токсикологических исследованиях при 6-мес. пероральном введении в дозах терапевтической (26 мг/кг) и превышающей ее в 25 раз (650 мг/кг), нейроглутам не повреждал функции детоксицирующих органов (печени и почек), сердечнососудистой и центральной нервной систем. В настоящей работе сочли целесообразным исследовать влияние нейроглутама на генеративную функцию крыс. При этом известно наличие негативного влияния отдельных антидепрессантов (амитриптилин, игибиторы МАО и др.) на женскую репродуктивную сферу.

Цель. Изучить влияние нейроглутама на процессы репродукции крыс самок.

Материалы и методы: Эксперименты проведены на 280 половозрелых крысах, доставленных из специализированного питомника. Содержание животных и проведение исследований соответствовало «Правилам надлежащей лабораторной практики» (Приказ № 199н, от 15.08.2016 г). В период эксперимента самки расформировывались на группы опытных и контрольных: опытным группам 1 и 2 вводили перорально нейроглутам в дозах 26 и 650 мг/кг; контрольным — растворитель дистиллированную воду. В соответствии «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012), на 1м этапе исследований у самок после 2-недельного введения нейроглутама, изучали эстральный цикл (путем анализа вагинальных мазков) и способность к оплодотворяемости (с интактными самцами) и развитию продуктов зачатия. На 2-м этапе оценивали влияние нейроглутама на процессы органогенеза, регистрируемые в период антенатального развития плода, при введении препарата беременным самкам крыс с 6 по 16 дни.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Microsoft Excel, с оценкой их достоверности по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В исследованиях на 1-м этапе у крыс самок под действием нейроглутама установлено дозозависимое увеличение фазы эструс (на 17 и 20 %, соответственно группам 1 и 2), при недостоверных сдвигах фаз про-и диэструс. При этом индексы оплодотворяемости, зачатия и плодовитости у самок в опытных группах не различались с контролем.

В исследованиях на 2-м этапе, у беременных самок, получавших нейроглутам, выявлялось отчетливое снижение общей эмбриональной гибели плодов (на 60 – 75 %), повышение плодовитости, отсутствие аномалий и уродств развития, а также отсутствие нарушений в процессах оссификаций скелета эмбрионов.

Выводы. Нейроглутам в дозах 26 и 650 мг/кг при пероральном введении крысам самкам положительно влияет на процессы органогенеза и не обладает тератогенным и эмбриотоксическим действиями.

Основные фармако-токсикологические свойства противопаразитарного препарата Гемакс-1

Джафаров М. Х., Мирзаева К. М., Василевич Ф. И., Мирзаев М. Н.

Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К. И. Скрябина, Москва, mxd123@mail.ru

Актуальность. Возбудители паразитозов мелких домашних животных привлекают внимание в связи с тем, что многие из них поражают также людей и сельскохозяйственных животных. В последнее время с повышением количества мелких домашних животных в городских условиях при недостаточно высокой культуре их содержания и низком уровне ветеринарного обслуживания участились случаи заражения людей разными гельминтозами. Поэтому совершенствование мер борьбы с паразитозами домашних плотоядных на основе создания новых лекарственных средств является актуальной задачей гуманной и ветеринарной медицины.

Цель. Исследование основных параметров безвредности и эффективности нового препарата, предназначенного для борьбы с паразитозами мелких домашних животных Гемакс-1, содержащего в качестве действующего начала гемисукцинат авермектина B_1 и, разработанного в ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА имени К. И. Скрябина (патент РФ № 2629600, 2017 г).

Материалы и методы. Параметры общей и специфической токсичности, а также биоцидную активность исследовали в соответствии с руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Миронов А. Н., 2012). Активность препарата против нематод изучали экспресс-методом на олигохетах Tubifex tubifex [патент RU 2637087 (C1)].

Определение эффективности препарата против возбудителя токсокароза (нематода Toxocara canis) проводили в опыте на собаках. Группа из 8 беспородных собак, спонтанно зараженных нематодой, получала препарат в дозе 250 мкг/кг массы тела, а контрольные животные — 3 гол. препарат не получали. Инвазированность животных контролировали путем подсчета числа яиц в фекалиях собак до и после лечения.

Результаты и обсуждение. Острая токсичность Гемакс-1, выраженная как среднесмертельная доза (ЛД50) для мышей, находится в пределах 45,134 мг/кг – 51,224 мг/кг по действующему веществу или более 10000 мг/кг по готовой лекарственной форме. Эти данные свидетельствуют о том, что препарат Гемакс-1 относится к малотоксичным веществам (IV класс, ГОСТ 12,1-007–76). В опытах на лабораторных крысах показано также, отсутствие у препарата таких негативных свойств, как кумулятивность, эмбриотоксичность, мутагенность.

Нематоцидная активность препарата, определяемая по параличу тест-объектов, выявляется при разбавлении до 5 мкг/мл. При однократной обработке препаратом больных токсокарозом собак установлена 87,5 % эффективность его, т.е. из 8 подопытных животных 7 выздоровели полностью, одно животное освободилось от паразитов при 2-кратной обработке препаратом.

Особого внимания заслуживает то, что у подопытных животных показатели иммунного статуса (фагоцитоз, содержание лизоцима в сыворотке крови, бактерицидная активность сыворотки) не снижаются после обработки препаратом Гемакс-1, хотя по имеющимся данным, все известные авермектинсодержащие препараты угнетают иммунную систему животных. Объясняется это тем, что Гемакс-1 в своем составе содержит меланины растения гречихи, получаемые по ТУ 9169-001-35231285–13 и обладающие способностью оказывать иммуномодулирующее, антиоксидантное, противовоспалительное и др. позитивное действие на организм животных и людей.

Выводы. Препарат Гемакс-1 обладает высокой нематоцидной активностью, относится к IV классу малотоксичных веществ, и может быть рекомендован для широкого практического применения.

Лечение пациентов с артериальной гипертензией с использованием терапевтического лекарственного мониторинга

Дмитриев А. И.

Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, dmitriev-doc@mail.ru

Актуальность. В настоящее время терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) является важнейшим инструментом для оптимизации лечения больных, особенно, если используется пролекарство с образованием его активной формы. К этим лекарственным препаратам относится и эналаприл (Э), наиболее часто используемый для лечения артериальной гипертензии (АГ).

Цель. Оценка корреляции назначаемой дозы препарата Э и концентрации его активного метаболита эналаприлата (ЭТ) в плазме крови.

Материалы и методы. Исследование выполнено в группе из 206 больных (73 мужчин, 133 женщин в возрасте от 42 до

88 лет), поступивших на стационарное лечение по поводу АГ 1 – 2 степени. При поступлении в качестве гипотензивного препарата назначался Э в дозах от 2,5 мг до 20 мг дважды в день. Для количественного определения Э и ЭТ в сыворотке крови использовался селективный, чувствительный и воспроизводимый метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием (жидкостной хроматомасс-спектрометр Shimadzu LCMS-8040 (Япония).

Результаты. В пробе № 1 (до утреннего приема Э) у 198 обследованных из 206 Э не определялся, что говорит о полной его трансформации в ЭТ, у 7 пациентов в крови определяли весьма незначительное содержание Э — от 7,04 нг/мл до 10,24 нг/мл. И лишь у одного больного отмечен значимый показатель 91,07 нг/мл — очень медленный метаболизм. Разброс концентраций ЭТ в пробе № 1 был достаточно большим (от 0 до 440 нг/мл у разных пациентов), однако лишь в 122 случаях из 206 (59 %) входил в терапевтический диапазон (ТД) от 10 нг/мл до 50 нг/мл по указанному метаболиту и составил 23,84 нг/мл ± 1,02 нг/мл. У 17 пациентов (8 %) концентрация ЭТ в утренней пробе превышала значения ТД — 76,91 нг/мл ± 7,61 нг/мл. В 67 случаях концентрация ЭТ не достигала нижней границы ТД, причем у 17 (8 %) пациентов она была равна нулю, что, вероятно, говорит о неправильно подобранной дозировке. В пробе № 2 через 4 часа после приема Э, его содержание в крови у 128 (62 %) пациентов было ниже нижнего предела количественного определения (НПКО). Следовательно, Эполностью перешло в ЭТ. У 71 обследуемого концентрация Э колебалась в диапазоне от 5,08 нг/мл до 47,05 нг/мл (13,6 нг/мл ± 1,15 нг/мл). У 7 пациентов она значительно превышала аналогичный показатель в пробе № 1 — от 53,56 нг/мл до 95,17 нг/мл, что соответствовало медленному метаболизму. Содержание ЭТ в пробе № 2 у всех пациентов было существенно выше, чем в пробе № 1. Необходимо отметить большой разброс значений по изучаемому метаболиту (от 3,91 нг/мл до 599,37 нг/мл). У 114 больных (55,4 %), при этом, был достигнут ТД по метаболиту (27,2 нг/мл ± 1,08 нг/мл), у 26 человек (12,6 %) содержание ЭТ не достигало нормальных величин (из них у 7 человек концентрация ЭТ ниже НПКО), а у 66 пациентов (32 %) было повышенным — от 50,34 нг/мл до 599,37 нг/мл (88,29 нг/мл ± 5,14 нг/мл). У 6 пациентов концентрация ЭТ была в разы выше ТД. Вероятно, именно у этих больных можно было ожидать развития нежелательных лекарственных реакций, и в связи с этим необходимо корректировать дозу препарата. При сопоставлении назначенной дозы Э и уровней изучаемого метаболита в крови больного установлено, что при назначении больным Э в дозах 5, 7,5 и 10 мг 2 раза в день у 71 %, 60 % и 45 % пациентов, соответственно, уровень ЭТ был в пределах ТД. Прием высоких (15 мг 2 р/д) и максимальных (20 мг 2 р/д) дозировок Э приводил в 74 % случаев к повышению концентрации ЭТ, значительно превышающей показатели ТД.

Выводы. Таким образом, ТЛМ с использованием методики фармакокинетического определения содержания в периферической крови Э и ЭТ представляется наиболее адекватным и объективным инструментом анализа эффективности и безопасности использования указанного препарата у конкретного больного. Величина первоначальной лечебной дозы Э не всегда отражает последующую концентрацию действующего метаболита ЭТ, что может свидетельствовать об индивидуальных механизмах регуляции метаболизма Э у конкретного больного. При назначении максимальных дозировок Э рекомендуется выполнять ТЛМ, для исключения возможного развития нежелательных лекарственных реакций.

Кардонат как средство метаболической терапии у экспериментальных животных с моделированной бронхиальной астмой

Дмитриевская М. И.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», медицинская академия им. С. И. Георгиевского, кафедра фармакологии. m.dmitrievskaya@mail.ru

Актуальность. По оценкам ВОЗ, в настоящее время от астмы страдает 235 миллионов человек. Астма является самой распространенной хронической болезнью среди детей. Большинство случаев смерти происходит у людей пожилого возраста.

Астма является проблемой общественного здравоохранения во всех странах, независимо от уровня их развития. Большинство случаев смерти, связанных с астмой, происходит в странах с низким и средне-низким уровнем дохода.

Ключевым звеном патогенеза бронхиальной астмы (БА) является гиперреактивность бронхов к различным раздражителям, проявляющаяся периодическими приступами бронхоспазма, прогрессирующее нарастание легочной гипертензии, что влечет за собой изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС). Наиболее адекватной БА у человека является модель аллергического воспаления легких у морских свинок. Основу этого аллергического процесса, индуцируемого аэрозольным введением антигена (овальбумина), составляет эозинофильное воспаление, характеризующееся инфильтрацией паренхимы легких эозинофилами, повышением цитоза в бронхоальвеолярном смыве, а также резким увеличением количества эозинофилов и нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже.

Цель работы — выявление и изучение изменений в сердечно-сосудистой системе у лабораторных животных с моделированной БА на фоне базисной терапии и метаболической коррекции.

Материалы и методы. Исследование проведено на 24 морских свинках половозрелого возраста со средней массой 500 – 700 г. Для моделирования БА использовали модифицированную методику экспериментальной БА у морских свинок по J. J. Bie. Забор материала проводили через 3 месяца с момента начала моделирования БА и лечения препаратами базисной терапии. Метаболическую коррекцию проводили препаратом «Кардонат» в течение 21 дня.

Результаты и обсуждение. Полученные данные электронной микроскопии свидетельствовали о том, что в ходе эксперимента удалось смоделировать хроническое аллергическое воспаление в ткани легкого, характерное для БА, а также выявить изменения в ССС у экспериментальных животных. Применение кардоната смягчало описанные изменения и сопровождалось тенденцией к нормализации строения компонентов аэрогематического барьера (АГБ), отмечалось восстановление высокой пиноцитозной активности в «рабочих» участках АГБ. Это обстоятельство говорило о нормализации транскапиллярного газообмена. Применение кардоната не сопровождалось полным восстановлением структуры миокардиоцитов правого желудочка, но при этом строение вставочных дисков почти полностью нормализовалось, а структура миокардиоцитов выглядела нормальной на значительном протяжении мышечных волокон.

Выводы. 1. Полученные при электронно-микроскопическом исследовании данные свидетельствуют о том, что возникающие в сердце при экспериментальной бронхиальной астме изменения более выражены в правом желудочке. 2. Отмечена положительная динамика в ходе применения базисной терапии препаратом «Фликсотид» и метаболической коррекции препаратом «Кардонат».

Оценка прочности костной ткани лабораторных животных после применения нанодисперсных допированных карбонат-фосфатов кальция

Добринская М. Н., Ларионов Л. П.

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, usma@usma.ru

Актуальность. Во всем мире заболевания костной ткани являются одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости, а также высокими показателями инвалидизации населения. В настоящее время карбонат-фосфаты кальция (КФК) являются перспективными материалами для костной пластики.

Цель работы. Выявить восстановительные возможности в отношении репарации костной ткани новых фармакологически активных композиций, содержащих нанодисперсные допированные карбонат-фосфаты кальция (ДКФК).

Материалы и методы. Исследовались композиции КФК, допированные микро- и макроэлементами: первый состав — Mg^{2+}, Fe^{3+}, K^{+}, Li^{+}; второй состав — Mg^{2+}, Fe^{2+}, Zn^{2+}, K^{+}; третий состав — Mg^{2+}, Fe^{2+}, $(SiO_3)^{2-}$, четвёртый состав — Mg^{2+}, Fe^{2+}, Zn^{2+}, Mn^{2+}, Cu^{2+}. Нами было проведено исследование по определению влияния новых композиций на прочность кост-

ной ткани экспериментальных крыс. Постановка модели перелома костей конечности крыс проводилась на 200 животных популяции линии Wistar, разделенных на 4 серии по 5 групп, по 10 животных в каждой группе. Всем опытным и контрольным животным моделировали перелом костей голени. В первой серии животным четырех опытных групп вносили в костную рану образцы с 1 – 4 составов (120 мг/кг), 5я группа была контрольная (перелом без лечения). Опытным крысам второй серии после перелома проводили лечение внесением соответствующего образца ДКФК в костную рану (120 мг/кг) и внутрижелудочно (330 мг/кг ежедневно в течение 21 дня), 5я группа контрольная (перелом и внутрижелудочное введение 0,9 % раствора хлорида натрия). Опытным животным из 3 серии после перелома вносили композиции в костную рану (120 мг/кг), а затем накожно в виде 1 % мази на основе соответствующей композиции (33 г/кг), 5я группа была контрольной (перелом и нанесение мазевой основы). Опытные животные 4 серии получали лечение в виде внутрижелудочного введения композиции (330 мг/кг), контрольные животные получали 0,9 % раствора хлорида натрия. Для сравнения была также сформирована группа интактных животных (10 особей). Исследование прочности костной ткани на растяжение проводили на Универсальной испытательной машине фирмы Testometric M500-100AT. Исследование проводили на 60 сутки после оперативного вмешательства.

Результаты и обсуждение. При внесении композиций только в костную рану прочность костной ткани у животных всех опытных групп существенно не различались с контролем. В то же время в сравнении с интактной группой показатели прочности для контрольной и опытных групп животных были существенно ниже. При внесении композиций в костную рану с дополнительным внутрижелудочным введением показатели прочности костной ткани животных были наилучшими в группе с лечением образцом 1 состава, существенно превышая показатели контрольной группы. При лечении внесением в костную рану и накожным нанесением ДКФК прочность костной ткани у животных всех опытных групп существенно не различались с контролем и была существенно ниже интактных значений. При лечении только внутрижелудочным введением композиций показатели прочности костной ткани всех оперированных животных были существенно ниже значений интактных крыс. В то же время прочность костной ткани при лечении образцом 1, в отличие от остальных опытных образцов, существенно превышала контрольные значения.

Выводы. Новые фармакологически активные композиции, содержащие нанодисперсные ДКФК, увеличивают прочность костной ткани в эксперименте на модели перелома костей лабораторных животных. Наилучший эффект показало лечение внесением в костную рану совместно с внутрижелудочным введением исследуемых композиций. Наилучшие результаты относительно повышения прочности костной ткани выявили в группе с применением образца, содержащего в качестве легирующих элементов Mg^{2+}, Fe^{3+}, K^{+}, Li^{+}.

Исследование корректирующих эффектов окситоцина на поведение детенышей белых крыс, подвергшихся хроническому постнатальному введению вальпроевой кислоты

Довбнюк К. О., Гедзун В. Р., Сарычева Н. Ю., Дубынин В. А.

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, vrgedzun@gmail.com

Согласно современным данным, значительную роль в формировании симптоматики расстройств аутистического спектра (РАС), играют патологии центральной нервной системы (ЦНС), связанные с гипофизарным пептидом окситоцином (ОТ). В норме этот нейропептид имеет широкий спектр действий, включающий как системные эффекты (обмен веществ, регуляция тонуса гладкой мускулатуры, лактация, водно-солевой обмен), так и влияние на ЦНС. ОТ отвечает за формирование и поддержание различных видов социального поведения млекопитающих: взаимная привязанность матери и потомства, половое поведение, сосуществование в группе, и даже альтруизм. Медицинские исследования показывают, что ОТ может оказывать терапевтические эффекты на симптомы аутистического спектра у пациентов.

Для понимания механизмов терапевтического действия ОТ при аутизме и разработки потенциальных терапевтических агентов РАС, связанных с окситоциновой системой, была поставлена цель изучить влияние интраназального введения данного пептида на ранних этапах развития на поведение крыс в модели РАС.

В качестве модели аутистической симптоматики были использованы детеныши беспородных белых крыс, подвергшиеся введению вальпроевой кислоты (ВПК, 150 мг/кг, внутрибрюшинно) с 6 по 12 постнатальный день жизни (ПНД). Окситоцин вводился с 1 по 14 ПНД (интраназально) в дозировке 10 мкг/кг. Для исследования раннего развития и поведения животных проводились измерения массы и линейных размеров тела животных и тесты, оценивающие развитие базовых локомоторных рефлексов детенышей, с 1 по 14 день жизни. Оценка ориентировочно-исследовательской активности, социального поведения и депрессивных проявлений подопытных животных проводилась соответственно в тестах «открытое поле» (ОП, 21 ПНД), социальное поведение (36 ПНД), и принудительное плавание (48 ПНД).

Было показано, что у животных, подвергшихся действию ВПК наблюдается снижение массы тела и меньшая длина хвоста, по сравнению с контрольной группой, а также задержка формирования базового рефлекса «выход из круга». ОТ не нормализовал физические параметры детенышей, подвергшихся действию ВПК, однако нормализовал рефлекс «выхода из круга» до уровня контрольной группы. Хроническое введение ВПК в раннем постнатальном периоде приводило к формированию поведенческих нарушений у подопытных животных, сходных с таковыми при некоторых проявлениях аутизма. Наиболее выраженные из них — сниженная исследовательская активность и повышенная тревожность в ОП, отсутствие социальной новизны, и депрессивные проявления в тесте «принудительное плавание». Введение окситоцина привело к повышению исследовательской активности подопытных животных, увеличению социальной новизны, и снижению депрессивных проявлений в «принудительном плавании».

«Вальпроатные» модели РАС на грызунах являются наиболее изученными среди фармакологических методов воспроизведения данного спектра патологий. Данное исследование позволяет предположить, что окситоциновая система вносит значимый вклад в формирование патологического поведения у подопытных животных. Наши результаты позволяют рассматривать хроническое постнатальное введение солей ВПК как тест-систему для разработки терапевтических агентов для терапии аутистических расстройств, мишенью которых станет окситоциновая система.

Изучение сорбированных препаратов-пробиотиков по их способности снижать токсичность нестероидных противовоспалительных препаратов

[1]Дорошенко Е. О., [2]Калинкина М. А.

[1]АО «Партнер», doroshenko@partner.com.ru;
[2]АО «Русклиник», Москва, kalinkina@rusclinic.ru

Актуальность. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — одна из самых часто длительно применяемых групп препаратов, обладающих достаточно высокой токсичностью и нарушающих количественный и качественный состав микробиоты желудочно-кишечного тракта. В связи с этим актуальной является задача снижения негативных влияний НПВП на организм. Для восстановления микробиоты используются пробиотики. Сорбированные пробиотики отличаются от других пробиотиков наличием микроколоний бифидобактерий, образованных на частицах активированного угля для ускоренной колонизации пристеночного биотопа кишечника с целью повышения эффективности лечения.

Цель. Показать целесообразность использования сорбированных препаратов-пробиотиков (СП) в комбинации с НПВП, выявить антитоксические свойства СП, оценить противовоспалительную активность индометацина при применении в комбинации с СП.

Материалы и методы. Антитоксические свойства изучались на модели острой токсичности у 24 белых беспородных мышей-самцов массой 18 — 20 г по основному количественному показателю $ЛД_{50}$. Противовоспалительная активность изу-

чалась на модели перитонита, вызванного внутрибрюшинным введением липополисахарида (ЛПС), (по антиэкссудативному действию) у 50 беспородных белых мышей-самцов массой 19 — 20 г, и на модели острого каррагенинового отека лапы (по объему лапы) у 30 белых беспородных крыс-самцов массой 140 – 150 г. СП — Бифидумбактерин форте® (ББФ) ($5 \cdot 10^7$ колониеобразующих единиц (КОЕ) сорбированных на активированном угле бифидобактерий в пакете), Пробифор® (ПБ) ($5 \cdot 10^8$ КОЕ сорбированных бифидобактерий/пакет), Флорин® форте (ФФ) ($5 \cdot 10^7$ КОЕ сорбированных бифидобактерий и $5 \cdot 10^7$ КОЕ лактобактерий/пакет) вводили внутрь в дозе 850,0 мг/кг в течение 8 дней. Индометацин (ИМ) вводили внутрь однократно после курса СП: на модели острой токсичности в дозах близких к $ЛД_{50}$ — в диапазоне от 5 мг/кг до 25 мг/кг, при оценке противовоспалительной активности в дозе 10 мг/кг.

Результаты и их обсуждение. $ЛД_{50}$ ИМ в контрольной группе при однократном введении мышам внутрь составила 10,0 ± 0,7 мг/кг. После курса СП $ЛД_{50}$ ИМ увеличилась в среднем в 2 раза и составила в группе, получавшей ББФ, — 16,0 ± 0,7 мг/кг, ПБ — 21,0 ± 0,4 мг/кг, ФФ — 19,0 ± 0,2 мг/кг. Результаты указывают на наличие у сорбированных пробиотиков антитоксического действия. В связи с этим, представляло интерес выяснить, не снижается ли противовоспалительное действие ИМ после приема СП. Общий объем экссудата у мышей на модели перитонита, вызванного ЛПС, в контрольной группе, не получавшей препаратов, составил 3,5 мл; в группе, получавшей только ИМ — 0,8 мл; ББФ и ИМ — 0,7 мл; ПБ и ИМ — 0,8 мл; ФФ и ИМ — 0,7 мл. Противовоспалительная активность на модели перитонита у мышей в % от контроля составила в группе, получавшей только ИМ, 77,1 %; ББФ и ИМ — 80 %; ПБ и ИМ — 77,1 %; ФФ и ИМ — 80 %. Изменение объема стопы крысы вследствие отека, вызванного субплантарным введением 1 % каррагенина, в контрольной группе, не получавшей препаратов, произошло на 0,36 ± 0,01 мл; в группе, получавшей только ИМ, — на 0,10 ± 0,01 мл; ББФ и ИМ — на 0,10 ± 0,02 мл; ПБ и ИМ — на 0,10 ± 0,02 мл; ФФ и ИМ — на 0,11 ± 0,02 мл. Противовоспалительная активность на модели отека лапы у крыс в % от контроля составила в группе, получавшей только ИМ, 72,2 %; ББФ и ИМ — 72,2 %; ПБ и ИМ — 72,2 %; ФФ и ИМ — 69,4 %. Результаты показали, что противовоспалительная активность индометацина после приема сорбированных пробиотиков не изменилась.

Выводы. Сорбированные пробиотики целесообразно применять в комбинации с НПВП. Комплексное применение сорбированных пробиотиков и противовоспалительного препарата индометацин снижает токсическое действие индометацина, не уменьшая его противовоспалительное действие.

Антиаддиктивные свойства антагонистов 5-HT6 рецепторов: конкурентный режим выбора никотина или пищевого подкрепления

Драволина О. А., Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, olga.dravolina@gmail.com

Актуальность. Особенностью 5-HT6 рецепторов является их преимущественное распространение в ЦНС, что вместе с высокой плотностью в зонах основных дофаминергических подсистем мозга предполагает участие этих рецепторов в регуляции аддиктивного поведения.

Целью настоящего исследования была оценка возможности изменения относительной силы подкрепляющего действия никотина при внутривенном самовведении посредством блокады 5-HT6 рецепторов с использованием процедуры предоставляемого выбора альтернатив, никотина или пищи.

Материалы и методы. Самцов крыс стока Вистар (280 – 330 г, питомник «Рапполово», Санкт-Петербург, Россия), содержали индивидуально в стандартных клетках ТІІІН (Tecniplast, Италия). Животных обучали выглядывать в одно из двух отверстий оперантной камеры для получения дозы никотина (0,01 мг/кг/инфузия) в режиме фиксированного соотношения (ФС) 5 с тайм-аутом, равным 30 сек, после каждого подкрепления. После выработки самовведения никотина условия задачи изменяли: возможности получения никотина противопоставляли пищевое подкрепление (на этой стадии доступ к пище в домашней клетке не был ограничен) в результате выглядывания в отверстие, не ассоциированное с получением никотина (конкурентный режим выбора подкрепления ФС 5 для никотина и ФС 20(30) для пищи). Длительность экспериментальной сессии — 2 ч или до получения 50 подкреплений (суммарное количество инфузий никотина и пищевых пеллет). Были оценены эффекты селективного антагониста 5-HT6 рецепторов SB-271046 (1 – 10 мг/кг, в/б, за 30 мин до теста).

Результаты и их обсуждение. Введение SB-271046 в дозе 10 мг/кг значимо снижало число выглядываний в отверстие, ассоциированное с получением никотина в режиме подкрепления ФС 5. В условиях конкурентного доступа к никотину и пище SB-271046 (10 мг/кг) не влиял на предпочтение того или иного вида подкрепления: значительно снижал как самовведение никотина, так и число выглядываний, подкрепляемых пищей.

Введение веществ, избирательно ослабляющих подкрепляющие свойства никотина, теоретически должно смещать выбор подкрепления в условиях конкурентного режима подобно тому, что наблюдается при замене оптимальной разовой дозы никотина на меньшую или растворитель. Однако при однократном изменении дозы никотина в течение одной сессии на 0, 0,001, 0,003, 0,03 и 0,1 мг/кг/инфузия не было обнаружено значимого уменьшения количества выглядываний в отверстие, ассоциированное с никотином, или перераспределения ответов в пользу пищевого подкрепления в случае снижения разовой дозы никотина. В условиях острого эксперимента «всплеск угашаемой реакции», обычно наблюдаемый в начале угашения, осложняет анализ предпочтительности выбора.

Выводы. Однократное введение антагониста 5-HT6 рецепторов SB-271046 способствовало снижению самовведения никотина, не изменяя выбор никотина в пользу пищи и одновременно подавляя оперантное поведение за получение пищевого подкрепления. Полученные данные подчеркивают ошибочность тактики оценки эффектов веществ при однократном введении с использованием оперантных методов, таких как поддержание реакции самовведения психоактивных веществ. Дальнейшее исследование эффектов повторного введения SB-271046 и специфичности его действия с большей определенностью позволит сделать заключение о наличии антиаддиктивных свойств у исследуемого класса веществ.

Выбор оптимальных доз препаратов для профилактики и лечения раннего постлучевого диспепсического синдрома

Драчев И. С.[1], Быков В. Н.[1], Турлаков Ю. С.[2]

[1]Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации;
[2]Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины, Санкт-Петербург, dr.ingwar@mail.ru

Актуальность. Постлучевой диспепсический синдром, характеризующийся тошнотой, рвотой и диарей, относится к числу наиболее ранних клинических проявлений воздействия ионизирующих излучений на организм человека и млекопитающих. Его развитие у больных, подвергающихся лучевой противоопухолевой терапии, может привести к дегидратации и расстройству электролитного баланса, что зачастую служит причиной отказа от лечения. В настоящее время для профилактики диспепсии, вызванной высокоэметогенной противоопухолевой терапией, рекомендовано сочетанное применение противорвотного средства с глюкокортикостероидным гормоном. В качестве одного из наиболее эффективных антиэметиков в настоящее время рассматривается палоносетрон. Комбинация средств различных групп в одном комплексе позволяет существенно повысить их специфическую эффективность. При этом подбор доз действующих веществ, в большинстве случаев носит эмпирический характер и далеко не всегда является оптимальным.

Цель. Определение оптимальных доз палоностерона и дексаметазона для профилактики раннего постлучевого диспепсического синдрома.

Методы. Опыты выполнены по плану полного факторного эксперимента (ПФЭ) вида 2k на 30 беспородных собаках, облученных в дозе 20 Гр. Различные комбинации доз палоносетрона и дексаметазона вводили животным внутримышечно за

1 – 2 мин до начала облучения. Уровни варьирования доз каждого из компонентов комплексного средства были выбраны таким образом, чтобы наименьшая доза была минимально эффективной, промежуточная — средней терапевтической, наибольшая — близка к максимальной терапевтической. В качестве отклика использовали продолжительность латентного периода раннего постлучевого диспепсического синдрома.

Результаты и их обсуждение. Без применения фармакологических средств латентный период раннего постлучевого диспепсического синдрома составлял 35 мин. Наименее выраженное влияние на исследуемый показатель оказывало изолированное введение дексаметазона: срок начала эметической реакции увеличивался в зависимости от дозы препарата на 10 – 40 мин. Наилучшие результаты получены при различных сочетаниях палоносетрона в дозе 0,25 или 0,5 мг, дексаметазона в дозе 20 или 40 мг. Введение комбинации фармакологических средств с таким варьированием уровня доз компонентов увеличивало латентный период раннего постлучевого диспепсического синдрома на 140 – 150 мин.

Результаты опытов позволили построить математическую модель, описывающую зависимость продолжительности латентного периода раннего постлучевого диспепсического синдрома (Y) в зависимости от доз палоностерона ($D_п$) и дексаметазона ($D_д$) в виде полинома второго порядка. После исключения статистически незначимых коэффициентов уравнение математической модели получило вид: $Y = 47 + 249 \times D_п + D_д$. Величины доз палоносетрона и дексаметазона оказывают сильное положительное влияние на продолжительность латентного периода раннего постлучевого диспепсического синдрома. Рассмотрение математической модели свидетельствует, что эффективность комплексного средства, тем выше, чем выше дозы компонентов.

Выводы. Для профилактики постлучевого диспепсического синдрома оптимальный дозовый состав комплексного средства составляет: палоносетрон 0,30 – 0,35 мг; дексаметазон 15 – 20 мг, ограничения связан только с минимальными токсическими дозами препаратов.

Компьютерная платформа Way2Drug: от оценки биологической активности фармакологических веществ к репозиционированию лекарств

Дружиловский Д. С., Рудик А. В., Филимонов Д. А., Глориозова Т. А., Лагунин А. А., Дмитриев А. В., Погодин П. В., Иванов С. М., Поройков В. В.

Институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича, Москва, vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

Актуальность. Оценка биологической активности фармакологических веществ позволяет существенно снизить финансовые затраты и временные издержки на стадии поиска и оптимизации базовых структур и риск получения отрицательных результатов в процессе исследований.

Цель. Создание информационно-вычислительной системы, обеспечивающей комплексную оценку биологической активности изучаемых органических соединений по их структурным формулам на основе анализа взаимосвязей «структура-свойство».

Материалы и методы. Для анализа взаимосвязей «структура-свойство» нами разработаны оригинальные дескрипторы, описывающие химическую структуру и отражающие существенные особенности взаимодействия лиганда с мишенью; алгоритм построения моделей взаимосвязи структура-активность на основе веществ обучающей выборки и прогнозирования активности для новых (не включённых в обучающую выборку) веществ основан на Байесовских оценках [1, 2]; построение количественных зависимостей «структура – свойство» осуществляется на основе самосогласованной регрессии [3]. Показано, что разработанные нами методы позволяют получать разумные оценки несмотря на неполноту информации в обучающей выборке [4], и обладают преимуществами по сравнению с другими методами [5].

Результаты и их обсуждение. Платформа Way2Drug (www.way2drug.com/dr/), обеспечивает свободный доступ к информации о лекарственных препаратах, разрешенных к медицинскому применению в США и Российской Федерации, и возможности компьютерного предсказания биологической активности лекарственно-подобных органических соединений. Реализованные в настоящее время вычислительные компоненты платформы, позволяют прогнозировать несколько тысяч видов биологической активности, включая взаимодействие с молекулярными мишенями, фармакотерапевтические и побочные эффекты, острую токсичность для крыс при четырех способах введения, воздействие на опухолевые и неопухолевые клеточные линии, метаболизм и другие характеристики, существенные для оценки перспективности изучения конкретных лекарственно-подобных соединений в качестве потенциальных лекарственных препаратов [6].

Выводы. Информационно-вычислительная платформа Way2Drug позволяет отбирать наиболее перспективные соединения для синтеза и тестирования биологической активности и выявлять новые показания для известных лекарств.

Работа поддержана грантом РНФ № 16-45-02012.

Литература

1. Филимонов Д. А., Поройков В. В., Караичева Е. И. и др. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1995, 58 (2), 56 – 62.
2. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Gloriozova T. A. et al. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2014, 50 (3), 444 – 457.
3. Филимонов Д. А., Акимов Д. В., Поройков В. В. Химико-фармацевтический журнал, 2004, 38 (1) 21 – 24.
4. Poroikov V. V., Filimonov D. A., Borodina Yu. V. et al. Journal of Chemical Information and Computer Science, 2000, 40 (6), 1349 – 1355.
5. Filimonov D. A., Zakharov A. V., Lagunin A. A., Poroikov V. V. SAR and QSAR in Environmental Research, 2009, 20 (7 – 8), 679 – 709.
6. Дружиловский Д. С., Рудик А. В., Филимонов Д. А. и др. Известия Академии наук. Серия химическая, 2017, № 10, 1832 – 1841.

Исследование механизма диуретического действия гуминовых кислот

Дубищев А. В., Зайцева Е. Н., Додонова Н. А., Мунина И. И., Савирова Т. Ю., Меньших Л. Е.

Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, 13zen31@mail.ru

Актуальность. Препараты на основе гуминовых веществ пелоидов обладают множеством положительных биологических эффектов: противовоспалительным, антитоксическим, антиоксидантным, анатиагрегантным и многими другими. Однако действие данной группы веществ на выделительную функцию почек изучено недостаточно.

Цель. Анализ механизма действия гуминовых кислот на клубочковую фильтрацию и канальцевый транспорт натрия.

Материалы и методы. В острых опытах на крысах было изучено действие на почки препарата гуминовых кислот, стимулирующего экскреторную функцию почек в хронических экспериментах. Эксперименты проводились на белых беспородных крысах обоего пола массой 180 – 220 г. Каждая группа состояла из 10 животных. Крысы содержались в виварии на обычном рационе при свободном доступе к воде. За день до опыта животные получали внутрижелудочно водную нагрузку в объеме 3 % от массы тела. В день эксперимента крысы наркотизировались внутрибрюшинным введением этаминала натрия в дозе 50 мг/кг. Спящие животные фиксировались в положении лежа на операционном столике. Проводилась трахеотомия и катетеризация мочевого пузыря. Собиралась одна 30-мин контрольная порция мочи. В дальнейшем производилась однократная внутримышечная инъекция препарата гуминовых кислот в дозе 2,5 мг/кг. После чего сбор мочи продолжали в течение трех 30-мин промежутков (3 опытные порции). Регистрировался диурез, натрийурез, калийурез, рассчитывался клиренс креатинина, концентрационный индекс креатинина и экскретируемая фракция натрия. Полученные данные обрабатывались статистически по зависимым данным по критерию Уилкоксона с использованием пакета анализа Excel 2000 и Statistica 2010.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что однократное внутримышечное введение гуминовых кислот в дозе 2,5 мг/кг в первые 30 мин способствовало увеличению диуреза (в 1,3 раза), натрийуреза (в 1,5 раза), калийуреза (в 1,5 раза) и клиренса креатинина (в 1,5 раза) по сравнению с контрольными значениями. Так как при этом концентрационный индекс креатинина и экскретируемая фракция натрия из-

менялись недостоверно, то увеличение диуреза и салуреза можно связать с возрастанием клубочковой фильтрации.

В конце 60 мин после введения гуминовых кислот было выявлено наиболее значительное увеличение следующих показателей почечной экскреции: выведение воды (в 1,5 раза), натрия (в 1,7 раза), клиренса креатинина (в 1,4 раза) по сравнению с контролем, что свидетельствует о стимуляции клубочковой фильтрации гуминовыми кислотами.

По истечении 90 мин отмечалось увеличение следующих показателей по отношению к контролю: диуреза (в 1,5 раза), натрийуреза (в 1,5 раза) и экскретируемой фракции натрия (в 1,5 раза). Концентрационный индекс креатинина при этом уменьшался (в 1,5 раза). Следовательно, на данном этапе преобладает канальцевый эффект гуминовых кислот, увеличение реабсорбции воды и натрия в почечных канальцах.

Выводы. 1. Препарат гуминовых кислот в дозе 2,5 мг/кг при внутримышечном введении в острых экспериментах стимулирует выделительную функцию почек крыс. 2. Ионорегулирующая экскреторная функция нефронов под действием гуминовых кислот изменяется поэтапно: в первые 30 мин после введения препарата преобладает возрастание клубочковой фильтрации, в следующие 30 мин — также увеличивается клубочковая фильтрация, в последние 30 мин наблюдения — преимущественно угнетается канальцевая реабсорбция воды и натрия.

Нефропротекторное действие вобэнзима

Дубищев А. В., Мунина И.И., Додонова Н. А, Зайцева Е.Н., Самокрутова О. В., Сафирова Т. Ю.

Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, irina-munina@mail.ru

Актуальность. Ведущее место в развитии ренальных побочных эффектов занимают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), относящиеся к числу наиболее востребованных лекарственных средств. Механизм действия НПВС связан с блокадой синтеза вазодилататорных почечных простагландинов вследствие инактивации фермента циклооксигеназы. Острый тубулоинтерстициальный нефрит — наиболее частая причина повреждения почек, вызванного приемом НПВС. Кроме того, достаточно высок риск развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности. В связи с этим необходимо проведение поиска лекарственных препаратов с возможным нефропротекторным действием.

Цель. Исследование нефропротекторного действия вобэнзима при экспериментальной глицероловой, амфотерициновой, гентамициновой почечной недостаточности в сравнении с токсическим воздействием больших доз парацетамола и диклофенака.

Материалы и методы. Опыты проводились на белых крысах массой 180 – 200 г. Модели почечной недостаточности создавались внутримышечным введением 50 % раствора глицерина в дозе 10 мл/кг, внутрибрюшинным введением амфотерицина Б в дозе 1000 ЕД/кг массы тела, гентамицина в дозе 100 мг/кг. Парацетамол в дозе 1000 мг/кг и диклофенак в дозе 10 мг/кг вводились внутрижелудочно при помощи зонда. Вобэнзим вводился также внутрижелудочно в дозе 150 мг/кг трижды в день в первые 48 часов развития экспериментальной почечной недостаточности и в течение 7 дней 1 раз в день параллельно с ведением нефротоксикантов. Всем группам животных вводилась предварительная 2 % водная нагрузка от массы тела. Экскреторная функция почек оценивалось по изменению диуреза, содержанию электролитов, белка и креатинина в моче, а также креатинина в сыворотке крови. Исследования выполнялись в соответствие с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных целей.

Результаты и их обсуждение. При глицероловой почечной недостаточности содержание креатинина в сыворотке крови увеличилось с 0,09 ± 0,006 мМ/л у интактных крыс до 0,174 ± 0,043 мМ/л, до 0,158 ± 0,027 мМ/л ($p < 0,01$) при токсическом поражении почек амфотерицином Б, до 0,162 ± 0,033 мМ/л ($p < 0,05$) при действии гентамицина и до 0,146 ± 0,023 и 0,111 ± 0,023 мМ/л соответственно при действии парацетамола и диклофенака. Одновременно уменьшалось содержание креатинина в моче в 1,4 раза, 1,2 раза, 1,37 раз, 1,1 и 1 раз (через 48 часов) и в 1,25 раз, 1,21, 1,22, 1,26, и 1,13 раза к концу 7 дня. Содержание белка в моче вырастало резко в первой опытной группе до 39,2 ± 10,2 мг/24 часа, до 26,4 ± 7,2 мг/24 часа ($p < 0,05$) во второй, до 28,2 ± 6,4 мг/24 часа ($p < 0,05$) в третьей, и незначительно — до 16,2 ± 4,2 мг/24 часа ($p < 0,05$) в четвертой и почти отсутствовало в пятой. Выделение воды и электролитов увеличивалось в 1 – 2-е сутки и постепенно уменьшалось в 3 – 7 сутки. На фоне действия вобэнзима содержание креатинина в сыворотке возрастало незначительно во всех пяти испытуемых группах животных по сравнению с контролем. Клиренс креатинина приближался к таковому у интактных крыс. В моче обнаруживались лишь следы белка (9,6 ± 4,3 мг/24 часа при действии композиции глицерин+вобэнзим). Водно-электролитный профиль в обоих группах животных с экспериментальной нефропатией, получавших вобэнзим, менялся незначительно и не достоверно.

Выводы. Полученные данные позволяют рекомендовать вобэнзим в комбинациях с нефротоксичными препаратами, особенно с антибиотиками полиеновой и аминогликозидной структуры, а также при длительном применении и в больших дозах НПВС, тем более, что сам вобэнзим обладает противовоспалительной и противоотечной активностью. Такой потенцированный синергизм позволит уменьшить дозы потенциальных нефротоксикантов.

Изучение фармакологических и токсикологических свойств нового антифибринолитического препарата для местного применения на основе синтетического трипептида

[1]Дубовская С. И., [1]Воюшина Т. Л., [2]Андрюшкова Ю. А., [2]Калинкина М. А., [1]Яроцкий С. В.

[1]Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»; [2]АО «РУСКЛИНИК», Москва, kalinkina@rusclinic.ru

В Государственном научно-исследовательском институте генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» разработан биологически активный препарат пептидной природы под названием «Афкостат», действующее вещество трипептид (Ac-Ala-Phe-Lys-Pip* ацетат). «Афкостат» является антифибринолитиком, который ингибирует плазмин — ключевой фермент фибринолитической системы, а также урокиназу, являющуюся одним из активаторов, обеспечивающих превращение неактивного предшественника плазминогена в активный плазмин. Инактивация этих двух ферментов препятствует растворению тромбов, образующихся естественным путем в месте повреждения сосудов, способствуя тем самым ускорению остановки кровотечения и уменьшению объема кровопотери.

Совместно с АО РУСКЛИНИК проведено доклиническое изучение препарата.

Актуальность темы. Кровопотеря остается важнейшей проблемой современной медицины, так как сопутствует травмам мирного и военного времени и присутствует при всех хирургических вмешательствах. Несмотря на успехи современной хирургии и анестезиологии, оперативные вмешательства сопровождаются кровопотерей, которая существенно не снижается и является причиной многих осложнений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем, нарушений равновесия в системе коагуляции крови, осложнений воспалительного характера, которые могут приводить к летальным исходам.

Препарат Афкостат разработан в удобной для применения лекарственной форме — гель, обеспечивающий за счет адгезивных свойств хороший контакт с раневой поверхностью.

Гель «Афкостат» исследован по параметрам фармакологической активности в опытах *in vitro* и *in vivo*, а также по параметрам общей и специфической токсичности.

В данном сообщении приведены сведения об изучении геля «Афкостат» по влиянию на остановку кровотечения на модели капиллярно-паренхиматозного кровотечения на печени крысы, в сравнении с препаратами: Активтекс, производства ООО «Альтекс», Россия и «Тромбокол» производства ОАО «Лужский завод Белкозин». Также представлены обобщенные сведения результатов исследования геля «Афкостат» по обще-токсическому действию при хроническом применении, по оценки

местно-раздражающего действия и по влиянию на иммунную систему.

Материалы и методы. 1. Исследование гемостатического действие. Исследование проведено на крысах самцах линии Wistar, массой 230 – 240 г. Все животные были разделены на 4 группы. В каждой группе было по 15 животных. Животные 1 группы — гемостаз осуществляли наложением препарата сравнения «Аквитекс». Животные 2 группы — гемостаз осуществляли наложением препарата сравнения «Тромбокол». Животные 3 группы — гемостаз осуществляли наложением исследуемой лекарственной формы Афкостат А, гель 1 %. Животные 4 группы — гемостаз осуществляли наложением исследуемой лекарственной формы Афкостат А, гель 2,5 %.

Моделирование травмы печени выполненопо методике указанной в Методических рекомендациях по изучению лекарственных средств, влияющих на гемостаз, гл. 27 Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств, часть 1, под ред. Миронова А. Н, 2012, — 944 с. Основными критериями эффективности при местном применении препарата является время остановки кровотечения и объем кровопотери.

2. Исследование токсикологических свойств препарата «Афкостат А».

Оценка препарата по токсикологическим параметрам проведена при изучении хронической токсичности, местно раздражающем действии и иммунотоксичности. Исследование выполнено согласно Методическим рекомендациям, гл.1, гл. 2, гл. 3: Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств, часть 1, под ред. Миронова А. Н, 2012, — 944 с. Исследование по изучению хронической токсичности и местно-раздражающего действия выполнены на крысах самцах массой 180 – 200 г. Исследование по влиянию на иммунную систему проводили на следующих видах животных: для оценки аллергенности использовали морских свинок, обоего пола, массой 260 – 270 г, и кроликов, самцов, породы Шиншилла, массой 2,5 – 3 кг, для оценки иммунотоксичности использовали мышей самцов породы гибриды первого поколения (CBAxC57BL/6)F_1, массой 20 – 22 г,

Полученные результаты. При изучении специфической фармакологической активности на модели капиллярно-паренхиматозного кровотечения на крысах установлено: препарат Афкостат 1 % гель остановил кровотечение в исследуемой группе за 218 ± 12 с; препарат Афкостат 2,5 % гель остановил кровотечение — за 178 ± 30 с; препарат сравнения: Активтекс остановил кровотечение — за 230 ± 12 с; препарат сравнения: Тромбокол остановил кровотечение — за 60,4 ± 9,1 с; При изучении хронической токсичности исследуемого препарата «Афкостат» 2,5 % гель при внутримышечном введении в эквитерапевтических дозах и дозах, превышающих эквитерапевтические в 2,5 и 5 раз, в течение 14 дней не выявлено значительных нарушений функционального состояния основных органов и систем организма. Не выявлено местно-раздражающего действия при нанесении на кожу, слизистые ротовой полости, открытую рану мышечного слоя и области при внутримышечном введении. При тестировании препарат «Афкостат» 2,5 % гель в эквитерапевтических дозах и дозах, превышающих эквитерапевтическую в 10 раз, на наличие анафилактической активности, при накожном тестировании и в конъюнктивальной пробе результаты экспериментов свидетельствовали об отсутствии аллергических свойств.

При оценке гуморального и клеточного иммунного ответа, активности фагоцитоза не выявлено иммуннотоксических свойств у препарата «Афкостат».

Обсуждение результатов. Полученные результаты оценки специфической активности позволяют заключить, что препарат Афкостат 2,5 % по времени остановки кровотечения и объему кровопотери не уступает по эффективности препаратам сравнения. Препарат не вызывает местно-раздражающего действия при местном применении, не вызывает аллергического действия на организм животных, также не выявлены токсикологические свойства препарата.

Выводы. Препарат Афкостат 2,5 % гель для местного применения является эффективным и мало-токсичным препаратом, что делает перспективным и целесообразным его дальнейшую разработку.

Исследование гепатопротективного действия иммобилизированного г-КСФ после воздействия цитостатиков различных групп

Дубская Т. Ю., Ермолаева Л. А., Федорова Е. П., Ветошкина Т. В., Фомина Т. И., Мадонов П. Г., Чурин А. А.

НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, tatatox@mail.ru

В лаборатории лекарственной токсикологии НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ изучалась возможность коррекции токсического действия антибластомных препаратов на печень крыс с помощью препарата иммобилизированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (имГ-КСФ), для которого показано наличие гепатопротекторных свойств. Лекарственным средством сравнения служил препарат негликолизированного Г-КСФ человека — нейпоген.

Цель исследования: изучить возможность коррекции гепатотоксических нарушений, возникающих после введения цитостатиков разных групп, с помощью лекарственных средств на основе рекомбинантных форм гемопоэтических ростовых факторов.

Методы. Исследования проведены на 325 белых аутбредных крысах. Цитостатики (цисплатин (Израиль), фарморубицин (Италия), паклитаксел (Индия) и этопозид (Израиль)) вводились внутривенно в МПД (для цисплатина — 4 мг/кг, для фарморубицина 5 мг/кг, для паклитаксела 5 мг/кг, для этопозида 30 мг/кг). Для коррекции выявленных нарушений использовали Г-КСФ, полученный путем конъюгации молекул негликозилированного цитокина с полиэтиленгликолем молекулярной массы 1500 Да с помощью электронно-лучевого синтеза (ООО «СФМ», г. Новосибирск, Россия), и нейпоген (Швейцария). Нейпоген и имГ-КСФ вводили подкожно на второй день после введения цитостатиков курсом 5 дней в дозе 100 мкг/кг. У крыс было проведено исследование периферической крови, в сыворотке крови определяли активность ферментов АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТ, ткань печени изучали с помощью морфологических методик.

Результаты. В эксперименте зарегистрированы изменения, характерные для токсического гепатита, наиболее выраженные на 5 – 10-е сутки после введения цитостатиков: жировая дистрофия гепатоцитов, формирование клеточных воспалительных инфильтратов и моноцеллюлярные некрозы. Уменьшалось количество двуядерных гепатоцитов, наблюдалось нарушение регенераторных процессов. Под действием изучаемых препаратов повышалась активность печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, наиболее выраженное на 5 – 15-е сутки опыта, что демонстрировало нарастание цитолитических процессов в печени. Гематологические нарушения соответствовали картине цитостатического угнетения кроветворения. После введения препаратов Г-КСФ отмечено уменьшение повреждающего действия цисплатина, фарморубицина, паклитаксела и этопозида на морфологию печени крыс и ускорение процессов регенерации органа. Под действием корректоров происходило снижение активности аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы до контрольного уровня, нормализация показателей крови. Восстановление морфофункционального состояния печени происходило быстрее после применения имГ-КСФ по сравнению с результатами использования нейпогена.

Поведенческие эффекты хронически вводимого детенышам белых крыс энкефалино-подобного фрагмента глютена

Дубынин В. А., Соловьева Л. Н., Сарычева Н. Ю.

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, dva-msu@yandex.ru

В последнее время вновь возрастает интерес к проблеме участия ряда белков пищевого происхождения (молоко, злаки, бобовые и др.) в генезе различных нарушений функционирования организма человека и экспериментальных животных. При этом в значительном числе случаев наблюдаются патологические изменения, связанные с реакциями иммунной системы (аллергизация, аутоиммунные процессы). Однако отмечаются

и более специфические эффекты, обусловленные сходством фрагментов пищевых белков с той или иной группой регуляторных пептидов. Примером служат энкефалино-подобные молекулы, характерные для казеинов молока, Рубиско зеленых листьев, глютена пшеницы. Вызывают ли эти относительно короткие (5 – 7 аминокислот) пептиды определенные негативные эффекты или (как в случае бета-казоморфинов) функционируют в качестве своеобразных «экзогормонов» — вопрос остается открытым.

В продолжение ранее выполненных исследований в данной работе изучены последствия введения новорожденным белым крысам обоих полов фрагмента глютена YPISL, обладающего опиоидными свойствами (агонист рецепторов мю- и дельта-типов). Пептид вводили внутрибрюшинно в 1 – 14 дни жизни в дозе 5 мг/кг; контрольная группа получала инъекции эквивалентного объема растворителя (в группах по 36 – 38 детенышей). Поведение животных оценивали с 21 по 53 дни жизни (стандартная батарея тестов).

Наиболее значимые эффекты препарата обнаружены в возрасте 21 день («открытое поле» со сменой освещенности). В случае получавших пентапептид самок наблюдалось достоверное увеличение пробега, вертикальной активности, числа отходов от стенки арены и выходов в ее центр. У самцов, напротив, два последних параметра были снижены (взаимодействие факторов «пол» и «препарат» с $p < 0{,}01$). При повторном тестировании в «открытом поле» в возрасте 35 дней отличия от контроля в случае самок стали слабее, в случае самцов — изменили знак (вместо признаков подавления исследовательской активности, напротив, некоторое ее повышение и снижение тревожности). Фрагмент глютена не повлиял на реакции животных в «крестообразном приподнятом лабиринте» (возраст 35 дней), выработку навыка с отрицательным электроболевым подкреплением (42 – 46 дни жизни; «пассивное избегание»), а также «принудительное плавание» (53 дня). Вместе с тем, зафиксировано улучшение обучения в лабиринте с пищевым подкреплением (36 – 39 дни жизни; у подопытных крыс значимо больше число «выполненных реакций» (взятие корма; 5 попыток ежедневно) в течение всего эксперимента — в основном за счет 1 – 2 дней выработки навыка.

Можно заключить, что раннее постнатальное хроническое введение пентапептида YPISL детенышам белых крыс не приводит к заметным негативным изменениям их поведения. Напротив, большинство обнаруженных эффектов логично трактовать как позитивные, направленные на более активное изучение окружающей среды и улучшение процессов обучения. С учетом этого гипотеза о вкладе специфической опиоидной активности энкефалино-подобных фрагментов глютена в развитие каких-либо патологических изменений деятельности нервной системы (например, сходных с РАС — расстройствами аутистического спектра) не получила явного подтверждения — по крайней мере, в случае количеств, близких к исследованной нами дозе.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-04-01009.

Лекарственная токсикология и доклиническая оценка безопасности лекарств

Дурнев А. Д.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, addurnev@mail.ru

Исследования в области лекарственной токсикологии составляют фундаментальную основу системы доклинической оценки безопасности лекарств (ДОБЛ), направленную на защиту здоровья человека за счет исключения средств, прогнозируемый риск применения которых превышает возможную пользу. На рубеже веков создалось впечатление, что система ДОБЛ практически устоялась и по целям, задачам и методическому наполнению принципиально не отличается у различных регуляторов. Сегодня следует отметить расхождения в существующих подходах. Это связано с возникновением различных взглядов и требований к оценке воспроизведенных лекарств, в особенности «биосимиларов», лекарств, созданных на основе био- и нанотехнологий, а также успехами и неудачами в попытках использования новых методов исследований в лекарственной токсикологии и их внедрении в ДОБЛ. Лепту в эту тенденцию внесла противоречивость в многочисленных документах, регулирующих практику ДОБЛ со стороны национальных и международных организаций (WHO, EMA, ICH, OECD, FDA, МЗ РФ и др.). Далеко не все из этих рекомендаций отвечают духу и сути ДОБЛ. Отдельные из них не имеют достаточного научного обоснования, однако, интенсивно используются в качестве весомых аргументов при продвижении лекарственных разработок и/или защите фармацевтических рынков. В ряде случаев очевидно прослеживается стремление разработчиков как можно быстрее, с минимальными материальными затратами, пройти этап доклинических исследований и перейти к клиническим испытаниям. Примеры фатальных последствий такого подхода приводятся в докладе. В этой связи, будут проанализированы положительные и отрицательные стороны практики, предполагающей привязку отдельных этапов ДОБЛ к фазам клинических испытаний, дана критика «альтернативных» методов и методов *in vitro* в системе ДОБЛ. Особое внимание будет уделено нереализованным возможностям использования в лекарственной токсикологии постгеномных «-омик-технологий» и разобраны причины, по которым не следует ожидать их широкого внедрения в практику ДОБЛ в обозримом будущем. В ходе сообщения будет также проведен разбор новаций, отмечаемых в выполнении основного комплекса ДОБЛ, включающего исследование острой и хронической токсичности, аллергенности, иммунотоксичности, генотоксичности и репродуктивной токсичности. Отдельное внимание будет уделено вопросам интерпретации и экстраполяции экспериментальных данных, особенностям исследования препаратов различных фармакологических групп и лекарственных форм, рассмотрены возможности и ограничения, связанные с возможным внедрением в практику ДОБЛ биологических моделей соответствующих заболеваний.

Исследование анальгетической активности новых рекомбинантных модуляторов TRPV1 рецепторов в тесте термической боли

Дьяченко И. А., Мурашев А. Н.

Филиал Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Пущино, dyachenko@bibch.ru

С проблемой болевого синдрома приходится сталкиваться каждому человеку, по данным Российской ассоциации по изучению боли. Несмотря на все современные исследования в области фармакологии и фармакотерапии болевого синдрома, зачастую пациенты оказываются без должной терапии. Последние прорывы в изучении генома человека и исследовании отличий в физиологических процессах у людей, страдающих генетически унаследованными заболеваниями, позволили определить основные цели (молекулярные мишени), по которым следует направленно бить медикаментами для снятия болевых синдромов.

Современные фармакогенетические подходы выявили новые молекулярные мишени, специфических агентов боли. Впервые из экстракта морской анемоны Heteractis crispa были выделены природные полипептидные модуляторы TRPV1, названные Analgesic Polypeptide Heteractis Crispa (APHC) (Philyppov et all., 2012). Полипептид APHC1 (Mr~6187Да), APHC2 (Mr~6185Да) и APHC3 (Mr~6111Да). Из экстракта двух различных анемон (Metridium senile и Urticina eques) удалось выделить два пептида различной структуры, которые способны усиливать активность рецептора TRPA1 (Bessac et all., 2008, Taylor-Clark et all., 2008) Ms 9a-1 (Mr~3654,4 Да) и Ueq 12 – 1 (Mr~1061.5 Да) способные усиливать активность белка TRPA1.

Целью настоящего исследования явилось экспериментальное изучение обезболивающей активности и безопасности лигандов к рецептору TRPV1.

Исследуемые биологически активные вещества, модулирующие TRPV1 рецептор, достоверно увеличивали время нахождения на термостатируемой поверхности. A13 дозе 0,01 мг/кг достоверно увеличивало время нахождения на термостатируемой поверхности, увеличение дозы не вызвало статистически значимого отличия от контрольной группы. Обезболивающая активность полипептидов APHC 1 и 2, модуляторов TRPV1 рецепторов, в тесте «Горячая пластина» после внутривенного введения через 15 мин наблюдалась в дозах 0,05 и 0,1 мг/кг. APHC3 достоверно увеличивал время нахождения на термоста-

тируемой поверхности в дозах 0,1 и 1 мг/кг, доза 10 мг/кг не отличалась от контрольной группы. Полученные результаты показали, что исследуемые полипептиды проявляют куполообразную зависимость доза-эффекта. Данный эффект характерен для веществ в реализации действия которых вовлечены пептидергеческие механизмы (Martin et all, 1977, Altshuler et all, 1981, Bates et all, 1988). Таким образом, дальнейшее увеличение дозы не будет вызывать увеличения биологического эффекта исследуемых веществ.

Ранее было показано, что животные, нокаутированные по гену TRPV1, проявляют обезболивающую активность в тесте «Горячая пластина» (Caterina et all., 2000). Проведенные нами исследования обезболивающей активности полипептидов АРНС 1 — 3 и А13 в тесте «Горячая пластина» совпадают с данными литературы, указывая на развитие обезболивающей активности через рецепторы — TRPV1. Дополнительным контролем в исследовании обезболивающей активности был использован гомолог полипептидов АРНС Апротинин. Обезболивающая активность исследуемых биологически активных веществ не развивается через сериновые протеиназы, так как самый мощный ингибитор протеазы серина Апротинин не изменял времени нахождения на термостатируемой поверхности в тесте «Горячая пластина». Суммарный анализ данных литературы (Caterina et all., 1997, Tominaga et all., 1998, Caterina et all., 2000,) и полученных результатов показал, что возможный механизм обезболивающей активности исследуемых полипептидов направлен через TRPV1 рецепторы, фармакологическая эффективность после в/в введения АРНС1 – 3 в тесте «Горячая пластина» наблюдается в дозе 0,1 мг/кг, А13 в дозе 0,01 мг/кг.

Динамика резистентности микроорганизмов, выделенных из раневого отделяемого к антимикробным препаратам

[1]Дьяченко С. В., [2]Адаев А. М., [2]Журавлев Я. А., [2]Бобровникова М. Ю.

[1]Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск;
[2]Городская клиническая больница № 10 Минздрава Хабаровского края, hgkb10@mail.ru

Актуальность. Данные о резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП) в конкретной медицинской организации являются уникальными, так как имеются значительные отличия по объемам потребления АМП в стационарах, выполнения стандартов оказания медицинской помощи, использования программ инфекционного контроля. В этой связи возникает необходимость в проведении локального мониторинга резистентности микроорганизмов к АМП, для оптимизации фармакотерапии больных с раневыми гнойно-воспалительными заболеваниями.

Цель исследования. Провести анализ структуры возбудителей раневых инфекций и определить препараты для проведения стартовой эмпирической антимикробной терапии.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная сплошная выкопировка результативных исследований из журналов бактериологической лаборатории за период 2006 – 2016 гг. (2006 г. n = 236, 2009 г. n = 240, 2012 г. n = 279, 2014 г. n = 387, 2016 г. n = 353), полученных из раневого отделяемого пациентов.

Определение чувствительности микроорганизмов к АМП осуществлялась диско-диффузионным методом, интерпретацию показателей чувствительности осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к АМП, 2014г.». Статистическая обработка результатов выполнялась посредством методов описательной статистики с использованием программ «MS Office EXCEL 2003» и использованием метода χ^2, уровень значимости различий принят как $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди бактерий, выделенных их ран, доминировали микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae spp. В динамике за 10 лет отмечается достоверный рост микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae spp. с 51,3 % (n = 121) в 2006 г. до 61,8 % (n = 218) в 2016 г. ($p < 0,05$). Удельный вес Staphylococcus spp. в 2006 г. составил 39,4 % (n = 93), в динамике он сократился до 32,3 % (n = 114) в 2016 г. (p>0,05). Среди микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae в 2016 г. лидирующие позиции занимают Escherichia coli 28,1 % (n = 99) и Kl. pneumoniae 22,4 % (n = 79).

Показатели резистентности *E. coli* в 2016 г., к ампициллину составил 100 %, для цефалоспоринов III поколения колеблется от 61,6 % к цефтазидиму до 71,7 % к цефотаксиму. Низкие уровни резистентности отмечены к меропенему 2 %, амикацину 6,1 %, защищенным пенициллинам 17,2 %, ципрофлоксацину 16,2 %. Высокие уровни резистентности Kl. pneumoniae отмечены к защищенным пенициллинам 48,1 %, цефотаксиму 75,9 %, цефепиму 57,0 %, амикацину 46,8 %, ципрофлоксацину 46,8 %. Низкие уровни резистентности отмечены к меропенему 15,2 %. Настораживает появление с 2014г. панрезистентностных штаммов Kl. pneumoniae, удельный вес которых в 2016г. составил 15,2 % (n = 12) от всех выделенных штаммов. За 10 лет практически в 2 раза произошел рост количества выделения метициллинорезистентных штаммов St. aureus (MRSA), доля которых в 2016 г. составила 39,5 % ($p < 0,05$).

Выводы. Проведение рациональной эмпирической АМТ невозможно без этиологического мониторинга возбудителей раневых инфекций и уровня их резистентности к АМП. В структуре возбудителей раневых инфекций доминирующее положение занимают E. coli, St. aureus, Kl. pneumoniae. Для стартовой эмпирической терапии инфекций, вызванных *E. coli*, рекомендовано использовать защищенные аминопенициллины и грамотрицательные фторхинолоны, а для Kl. pneumonia — цефалоспорины IV поколения и карбапенемы.

Разработка нового оригинального анальгетика с каппа-опиоидным механизмом действия на основе производного бензимидазола

[1]Елисеева Н. В., [1]Гречко О. Ю., [1]Литвинов Р. А., [2]Анисимова В. А.

[1]Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, nvkirillova@rambler.ru;
[2]НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону

Предпочтительной мишенью для создания нового поколения обезболивающих препаратов, сочетающих в себе высокую эффективность опиоидных анальгетиков с более благоприятным профилем наркологической безопасности, представляется субпопуляция каппа-опиоидных рецепторов. В результате предварительных исследований *in vitro* было выявлено вещество, оказывающее избирательное каппа-агонистическое действие — дигидрохлорид 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил) имидазо[1, 2-а]-бензимидазола (РУ-1205).

Целью работы явилось изучение анальгетической активности соединения РУ-1205 на моделях соматогенной и нейрогенной боли с последующей оценкой наличия у него возможных аддиктивных или аверсивных свойств, общей и специфической токсичности.

Методы исследования. Антиноцицептивную активность исследуемого соединения изучали в тестах соматогенной боли — «tail-flick», «hot plate» и «уксусные корчи», характеризующих различный уровень организации болевой чувствительности, в диапазоне доз 0,001 – 1мг/кг. Нейрогенную боль оценивали на модели аллодинии при перевязке седалищного нерва. Подкрепляющие свойства соединения оценивали на моделях условного (условной реакции избегания/предпочтения места) подкрепления в диапазоне доз 0,01 – 10 мг/кг, а также исследовали синдром отмены при остром и субхроническом введении с провокацией налоксоном. Хроническую токсичность изучали при внутрибрюшинном и пероральном введении соединения в диапазоне доз 1 – 100 мг/кг. Исследовали мутагенное, иммунотоксическое действие, репродуктивную токсичность и аллергизирующие свойства РУ-1205.

Результаты. Установлено, что во всех соматогенных антиноцицептивных тестах соединение РУ-1205 проявляло дозозависимое норбиналторфимин-обратимое анальгетическое действие. Наиболее выраженная анальгетическая активность отмечалась на центральных моделях алгезии (ED_{50} «hot plate» = = 0,002 мг/кг [95 % ДИ, 0,004 – 0,001], которая превосходит препарат сравнения буторфанол в 6 раз. На модели нейропатического болевого синдрома изучаемое вещество превосходило препарат сравнения морфин почти в 2 раза.

Тестируемое вещество не вызывало признаков синдрома отмены на фоне провокации налоксоном ни при остром, ни при

хроническом введении, в отличие от морфина и буторфанола. На модели условнорефлекторной реакции избегания вещество РУ-1205 не вызвало статистически значимого предпочтения/избегания какого-либо из отсеков камеры в изученном диапазоне доз, что свидетельствует об отсутствии у него аверсивных и аддиктивных свойств. На основании проведенных исследований и патоморфологического анализа состояния внутренних органов сделано заключение об отсутствии патологического влияния РУ-1205 на основные гомеостатические структуры крыс при изучении хронической токсичности, а также отсутствии существенных изменений при определении специфической токсичности.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженного анальгетического действия у соединения РУ-1205, превосходящего по силе обезболивающего действия буторфанол и морфин, при отсутствии положительных/отрицательных мотивационных свойств, признаков развития зависимости, а также выраженных признаков общей и специфической токсичности. Фармакологический профиль представленного соединения позволяет считать перспективным дальнейшее создание на его основе потенциального анальгетика.

Методологические подходы к фармакокинетическим исследованиям веществ эндогенного происхождения

[1,2]Ерёменко Н. Н., [1,2]Ших Е. В., [1,2]Сереброва С. Ю., [1]Горячев Д. В.

[1]Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России;
[2]Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Eremenko@expmed.ru

Актуальность. Интерес к лекарственным препаратам на основе эндогенных соединений, в частности, на основе солей кальция, связан с возможностью проведения сравнительных фармакокинетических исследований биодоступности и биоэквивалентности, и одновременно с рядом сложностей, так как сопровождается очень небольшим объемом информации в документах EMA, FDA и ЕАЭС.

Цель исследования изучения фармакокинетических параметров препаратов кальция в рамках исследований сравнительной биодоступности.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие здоровые добровольцы-мужчины в возрасте 27,57 ± 5,21 лет, ростом 176,24 ± 5,85 см, весом 70,27 ± 5,33 кг и с индексом массы тела — 22,58 ± 1,03. Test-препарат содержал 1200 мг карбоната кальция и 1000 МЕ колекальциферола, Ref-препарат — 1000 мг карбоната кальция и 800 МЕ колекальциферола. Статистическая цель исследования была направлена на доказательство того, что при приеме Test-препарата будет адсорбировано не меньшее количество кальция в рамках приемлемых границ (20 %). Прием препаратов проводился вместе с легким завтраком. Забор проб крови и сбор мочи осуществлялся в течение 8 ч после приема препаратов. Общий кальций сыворотки и мочи количественно измерялся с использованием О-крезолфталеинового метода. Максимальная экскреция кальция пересчитывалась на креатинин (содержание кальция/содержание креатинина). Кровь для анализа содержания паратиреоидного гормона (ПТГ) отбирали до приема препарата и через 2 ч после приема препарата, ПТГ определялся с применением ELISA.

Результаты и их обсуждение. Измерение фармакокинетических параметров кальция проводилось с поправкой на его фоновое содержание, как эндогенного соединения. Значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация вещества — время» в интервале времени от 0 до момента отбора последней пробы биоматериала — 8 часов (AUC_{0-8}) Test-препарата составила 18,9 ± 1,4 ммоль/л·ч, Ref-препарата — 20,25 ± 0,9 ммоль/л·ч ($p > 0,05$); разность значений AUC_{0-8} для исследуемых препаратов не превысила границу не меньшей биодоступности. Статистически значимых различий между показателями, характеризующими экскрецию кальция с мочой в течение 8 часов после приема препаратов, не выявлено; соотношение кальция и креатинина в моче оставалось в пределах физиологической нормы как после приема Test-препарата, так и после приема Ref-препарата (0,159 ± 0,06 и 0,140 ± 0,06 соответственно). До приема препаратов уровень ПТГ в крови у добровольцев практически не имел отличий, через 2 часа после приема отмечено сопоставимое снижение уровня ПТГ (при приеме Test- препарата — 51,2 Δ%; Ref-препарата — 52,3 Δ%), что свидетельствует о проявлении биологического эффекта кальция и о сопоставимом влиянии изучаемых препаратов на параметры, регулирующие гомеостаз кальция.

Выводы. Комплексная оценка фармакокинетических параметров, таких как AUC общего кальция сыворотки и экскреция кальция с мочой с пересчетом на экскрецию креатинина, а так же оценка фармакодинамических параметров — изменение уровня ПТГ, позволит получить достоверную картину о значении концентрации кальция в сыворотке крови, необходимой для оказания терапевтического эффекта.

Оценка безопасности и специфической активности готовой лекарственной формы на основе полаксамер-гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминидазы

Ермолаева Л. А., Фомина Т. И., Дубская Т. Ю., Ветошкина Т. В., Федорова Е. П., Ламзина Т. Ю., Неупокоева О. В.,, Скурихин Е. Г., Крупин В. А., Пан Э. С., Ермакова Н. Н., Мадонов П. Г, Чурин А. А.

НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томского НИМЦ, Томск, ermolaeva la@mail.ru

В последнее десятилетие отмечен выраженный рост заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в общей массе заболеваний органов дыхания. Неуклонное прогрессирующее течение ХОБЛ и высокий процент инвалидизации пациентов определяет значительную социально-экономическую роль данной патологии в структуре респираторных заболеваний. Ранняя диагностика и разработка новых подходов к терапии начальных стадий ХОБЛ позволит снизить расходы на лечение пациентов с ХОБЛ и снизить процент осложнений, замедлить прогрессирование заболевания.

Цель исследования: оценить антифибротическое действие готовой лекарственной формы на основе полаксамер-гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминидазы, (далее — ГЛФ), а также, провести изучение острой и хронической токсичности ГЛФ на мышах крысах и кроликах. Антифибротическая активность ГЛФ была изучена на модели очагового обратимого пневмофиброза, вызванного однократным введением блеомицина мышам линии C57BL/6. В рамках изучения острой токсичности животным однократно вводили ГЛФ в диапазоне доз 90 – 800 МЕ/кг. Для исследования хронической токсичности крысам ежедневно вводили исследуемое вещество интраназально в дозах 43 ЕД/кг, 215 ЕД/кг, 430 ЕД/кг, кроликам — в дозах 22 ЕД/кг и 110 ЕД/кг, в течение 28 дней.

Установлено, что ГЛФ, при интраназальном введении способствует замедлению разрастания соединительной ткани в легких мышей с очаговым блеомициновым пневмофиброзом. В результате эксперимента по исследованию острой токсичности показано, что введение ГЛФ в дозах, 90 – 800 МЕ/кг не оказывает токсического действия на организм животных при наблюдении за ними в течение 14 дней, не приводит к их гибели. По результатам исследования хронической токсичности ГЛФ при введении крысам в указанных дозах в течение 28 дней и в течение 2-х недель после отмены и кроликам в течение 28 дней не отмечено гибели животных и каких-либо патологических изменений их общего состояния, динамики общей массы тела и функциональной активности изученных внутренних органов и систем. Клиническое наблюдение за животными не выявило каких-либо патологических признаков в течение всего периода наблюдений. Введение ГЛФ не приводило к изменению показателей функционального состояния печени и почек, не оказывало влияния на показатели ориентировочно-исследовательского поведения у крыс в тестах «открытое поле» и «эмоциональная реакция», не оказывало токсического влияния на электрическую активность сердца. Макро и микроскопическое исследование внутренних органов не выявило каких-либо патологических изменений по сравнению с контролем. Слизистая оболочка носовых ходов у крыс и кроликов была без признаков раздражения.

Таким образом, проведенное экспериментальное исследование хронической токсичности ГЛФ показало, что тестируемый препарат при интраназальном введении крысам и кроликам в течение 28 дней не оказывает какого-либо токсического действия на функциональное состояние органов и систем организма экспериментальных животных. ГЛФ проявляет специфиче-

скую антифибротическую активность на модели экспериментального блеомицинового пневмофиброза у мышей.

Генетическая токсикология лекарственных средств

Жанатаев А. К., Дурнев А. Д.

НИИ фармакологии им. В. В. Закусова, Москва, zhanataev@academpharm.ru

Оценка генотоксической активности является неотъемлемым элементом в системе доклинической изучения безопасности лекарственных средств. Функционируют международные и национальные требования, определяющие принципы и методы проведения генотоксикологических исследований. Новые фундаментальные представления о механизмах и закономерностях генотоксических событий, выявление недостатков существующей методологии на основе опыта ее практического применения, развитие технологий, позволяющих расширить возможности существующих методик и разработать принципиально новые, составляют в совокупности базу для периодического пересмотра регламентирующих документов. В рамках совершенствования стратегии тестирования на генотоксичность на сегодня выделяется ряд задач.

Первоочередная задача связана с совершенствованием подходов к оценке генотоксичности в половых клетках. Регламентированные, в том числе в отечественных требованиях, тесты имеют существенные недостатки, среди которых акцентированность на половых клетках самцов, приобретающая значимость в свете данных об особенностях процессов мутагенеза в мужских и женских половых клетках. В нашем институте усовершенствована и на сегодня успешно прошла апробацию методика цитогенетического анализа в ооцитах мышей. Результаты исследований свидетельствуют в пользу внедрения ее на настоящем этапе в качестве дополнительного теста в программу доклинической оценки генотоксичности лекарственных средств.

Следующей актуальной задачей является совершенствование методологии тестирования *in vitro*. Значимость *in vitro* тестов в системе комплексной оценки генотоксичности не вызывает сомнений, поскольку несмотря на методические достижения в оценке орано-/тканеспецифичности, только данные экспериментальные условия позволяют надежно моделировать непосредственный контакт агента с мишенью. «Ахиллесовой пятой» *in vitro* тестов, не только генотоксикологических, остается адекватность условий метаболической активации, поскольку используемые для этих целей S9-фракции грызунов в силу ряда причин могут не отражать реальные процессы у человека. Второй важный методический аспект — выбор клеточной линии для *in vitro* цитогенетического теста. Практический опыт показывает, что использование p53-дефицитных клеточных линий часто приводит к получению ложно-положительных результатов. Клетки периферической крови человека, с одной стороны, являющиеся p53-компетентными, с другой — самостоятельно экспрессирующие ряд ферментов биотрансформации, рассматриваются сегодня как наиболее предпочтительный тест-объект.

Третья задача связана с интенсификацией применения продуктов на основе нанотехнологий, в том числе в области фармакологии, происходящей на фоне отсутствия адекватной, научно обоснованной системы оценки их безопасности. Существенно иная по сравнению с химическими агентами реализация генотоксических эффектов нанопроизводных определяет необходимость оптимизации существующей методологии оценки генотоксичности. Так, очевиден приоритет *in vivo* исследований с привлечением методов оценки эффектов в различных органах/тканях, в том числе не являющихся первичной мишенью. При этом целесообразным представляется использование в качестве основы разработанной нами ранее модели *in vivo* анализа цитогенетических эффектов пылевых частиц.

На различных этапах теоретической и/или экспериментальной проработки находятся вопросы оценки генотоксичности в митохондриальной ДНК, генетической безопасности средств для генной терапии и биомедицинских продуктов, однако апробированных решений указанных задач на сегодня нет.

Сформулированные выше на основе анализа международного и собственного опыта положения будут подробно освещены и предложены к обсуждению в ходе доклада.

О разработке нового лекарственного средства для лечения мочекаменной болезни

Жариков А. Ю.

Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, zharikov_a_y@mail.ru

Актуальность. Мочекаменная болезнь (МКБ) — распространенное урологическое заболевание, которым страдает 10 – 12 % населения развитых стран мира. Основным методом лечения МКБ является литотрипсия, которая травматична для пациента и имеет целый ряд серьезных побочных эффектов. При этом возможности фармакологического лечения МКБ до сих пор крайне ограничены.

В ранних исследованиях было показано, что употребление больными МКБ сырых свиных почек приводит к разрушению почечных камней и их выделению в виде песка. В этой связи возникло предположение, что свиные почки могут являться перспективных природным источником для разработки нового лекарственного средства для лечения МКБ.

Цель исследования — получить пептидный комплекс из тканей свиных почек и изучить его влияние на течение экспериментальной мочекаменной болезни.

Материалы и методы. Пептидный комплекс был получен методом уксуснокислой экстракции из лиофилизата свиных почек. Для изучения влияния полученного пептидного комплекса на течение экспериментальной МКБ на самцах крыс сток Вистар воспроизводилась модель оксалатного нефролитиаза, суть которой заключается в употреблении животными в качестве питья в свободном виде 1 %-ного раствора этиленгликоля. Согласно дизайну исследования, крысы разделялись на 2 группы: контрольная (моделирование нефролитиаза) и подопытная (моделирование нефролитиаза + введение пептидного комплекса в дозе 15 мг).

По истечении шести недель эксперимента крысы обеих групп подвергались декапитации под эфирным наркозом, изымались почки, которые обрабатывались по стандартным морфологическим методикам, срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а также метенамин-серебром. Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.43 и AxioVision 3.1.

Результаты и их обсуждение. Оказалось, что применение пептидного комплекса из тканей свиных почек приводит к существенному облегчению протекания экспериментальной МКБ. Об этом свидетельствовало 100 %-ное разрушение крупных и средних уролитов до «пылевидной» зернистости, при том что в группе контроля заболевания 2/3 от общего количества конкрементов имели крупный размер, а еще 14 % — средний. Средний размер уролитов уменьшился в 12,1 раза: с $11{,}5 \pm 1{,}7$ мкм^2 в контроле до $0{,}96 \pm 0{,}05$ мкм^2 после применения пептидного комплекса из тканей свиных почек.

Не исключено, что пептиды, экстрагированные из тканей свиных почек, в данной ситуации действуют подобно внутрипочечным ингибиторам кристаллизации (группа белковых молекул, способных препятствовать адгезии и агрегации кристаллического материала и росту почечных камней). Как следствие, крупные и средние камни разрушались (либо не образовывались), и весь кристаллический материал в почках находился в состоянии «пылевидной» зернистости, способной легко удаляться из почек естественным путем.

Выводы. Полученные результаты доказывают перспективу разработки нового лекарственного средства для лечения мочекаменной болезни из свиных почек.

Современные подходы к выбору антимикробной терапии бактериальных инфекций респираторного тракта у детей

Жаркова Л. П.

Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, Ludmila.Jarkova@antibiotic.ru

Основной причиной обращений за медицинской помощью в педиатрической практике являются острые инфекции дыхательных путей, от банальной «простуды» (ОРЗ, ОРВИ) до бактериальных осложнений, таких как острый средний отит (ОСО), риносинусит (ОР), тонзиллит (ОТ) и др. При этом врачи

часто назначают различные классы антимикробных препаратов (АМП), нередко без учета этиологии и особенностей течения заболевания. В реально существующей практике в РФ большинство назначений системных АМП у детей приходится на амбулаторную практику и в 80 % случаев показаниями к их использованию являются ИДП и ЛОР-органов (ОРЗ, острый средний отит, фарингит и др.). Сегодня существует масса рекомендаций, протоколов, стандартов, посвященных антибактериальной терапии, тем не менее, проблемы выбора АБП остаются. Поэтому важным условием оптимизации антибактериальной терапии у детей является анализ реальной практики их назначения, а также знаний факторов, определяющих мотивацию врача при выборе определенной тактики в отношении ИДП и ЛОР-органов. Тактика применения АБП при инфекциях респираторного тракта остается предметом дискуссий. Учитывая, что в их этиологии первостепенное значение принадлежит вирусам, а своевременная диагностика присоединения бактериальной микрофлоры затруднительна в амбулаторных условиях, своевременность назначения АМТ определяется эмпирически с учетом длительности лихорадки, утяжеление течения заболевания, этиологических факторов и др. Учитывая данное обстоятельство, современные зарубежные рекомендации рекомендуют выжидательную тактику при ОСО, ОТ, ОР. Современный подход к лечению ОСО предполагает использование АМП. Абсолютными показаниями к АБТ считаются возраст до 2 лет, тяжелые формы ОСО с выраженным болевым синдромом, температурой тела выше 38 °С и сохранением симптомов более суток. Детям 2 лет требуется тщательная оценка необходимости назначения АМП с учетом степени тяжести и длительности сохранения клинических симптомов. При первых признаках заболевания им рекомендуется выжидательная тактика: симптоматическая терапия (анальгетики) и наблюдение за пациентом в течение 24 ч. Основу лечения ОР также составляет АБТ, которая не является необходимой при вирусной природе риносинусита. Гипердиагностика ОР врачами приводит к избыточному назначению АМП, что способствует развитию и распространению резистентности основных бактериальных микроорганизмов и возникновению нежелательных реакций (НР) на фоне нерациональной антибиотикотерапии. Изучению эффективности антибиотикотерапии ОР по сравнению с плацебо были посвящены ряд систематических обзоров, показавших, что у 65 % взрослых улучшение наступало спонтанно без назначения АМП, а у детей — всего 32 %. Препаратом выбора при ОСО и ОР в соответствии с имеющимися рекомендациями являются аминопенициллины (амоксициллин) или ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат). Изучение мнения участковых педиатров показало, более частое назначение ИЗП (амоксициллин/клавуланат) — 48,2 %, реже амоксициллин — 25,3 % и макролидные антибиотики — 23,9 %. Возможно это можно объяснить информацией о возможности резистентной микрофлоры (*S. pneumoniae и H. influenzae*) особенно среди организованных детей. Уровень резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину в российских регионах по данным исследования ПЕГАС-III составляет 11,2 % (из них 9,1 % — штаммы с промежуточной резистентностью и 2,1 % — с высоким уровнем резистентности). В России клинические штаммы *H. influenzae* в целом сохраняют высокую чувствительность к амоксициллину, количество резистентных штаммов не превышает 5,2 %. При изучении мнения участковых педиатров о критериях выбора АМП хочется отметить, что в большинстве случаев респонденты ориентируются на «высокую эффективность», «возможность приема препарата внутрь», «минимальную частоту/тяжесть нежелательных реакций», «хорошую доказательную базу данных», «наличие АБП в стандартах терапии», и «минимальную кратность приема». В большинстве случаев участковые педиатры при выборе АБ отдают предпочтение β-лактамным антибиотикам, в частности амоксициллину/клавуланату. Незащищенный аминопенициллин (амоксициллин), рекомендуемый как «препарат выбора» при ИДП в педиатрии рекомендуется врачами реже, как и макролиды.

Параметры фармакодинамической активности антимикробных препаратов, используемых в терапии сальмонеллезов у детей

Жаркова Л. П., Смолянкин Н. Н., Грекова А. И.

Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, Ludmila. Jarkova@antibiotic.ru

Актуальность. Эффективность антимикробной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ), протекающих с синдромом колита связана с фармакодинамической активностью (ФД) антимикробных препаратов (АМП) и зависит от точности исследования по определению чувствительности патогенных бактерий в лаборатории.

Цель. Изучить фармакодинамическую активность (ФД) антимикробных препаратов (АМП), входящих в современные рекомендации терапии сальмонеллеза.

Материалы и методы. ФД антибиотиков в отношении сальмонелл, полученных от детей с ОКИ с синдромом колита, определяли методом последовательных разведений в бульоне с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК), используемых для обоснования микробиологических и клинических критериев чувствительности. Для эмпирической терапии сальмонеллезов современными рекомендациями предлагаются следующие АМП: фторхинолоны (ФХ), цефалоспорины (ЦС) III поколения, триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) и макролиды (азитромицин, АЗ). Результаты интерпретировались в соответствии с критериями EUCAST 2015 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — Европейский комитет по определению чувствительности к АМП) и отечественными клиническими рекомендациями.

Результаты и обсуждение. Протестировано 37 штаммов сальмонелл к ЦС III поколения (цефотаксим и цефиксим), используемым в педиатрии для терапии сальмонеллезов. Распределение штаммов сальмонелл по МПК цефотаксима и цефексима показало высокую ФД активность препаратов (97,3 %), так как большинство штаммов группировались в области низких значений МПК от 0,125 до 0,5 мг/л с незначительной частью штаммов сальмонелл с МПК равной 256 и 512 мг/л (по 2,7 %). Распределение МПК большинства штаммов *Salmonella* spp. к азитромицину распределялось в области значений, подтверждающих его чувствительность (2 мг/л — 67,57 %; 4 — 29,73 % и 8 — 2,70 %). Значение МПК азитромицина по данным EUCAST установлено только для «диких» штаммов *Salmonella* до значений 16 мг/л. Исходя из этого штаммы, у которых МПК не превышает 16 мг/л, не имеют приобретенных механизмов резистентности к азитромицину, что позволяет считать их чувствительными к этому препарату. Распределения сальмонелл по МПК ко-тримоксазола показало группирование штаммов бактерий в области низких значений МПК (0,125 мг/л — 94,6 %), и наличие единичных штаммов в диапазоне значений МПК = 128 мг/л (2,7 %) и 256 мг/л (2,7 %). Результаты тестирования ко-тримоксазола свидетельствуют о наличие чувствительности выделенных штаммов сальмонелл к препарату и возможности использования в терапии сальмонеллезов при резистентности к ЦС III. Распределение штаммов сальмонелл по МПК ФХ показало группирование большинства штаммов в области низких значений. Однако распределение сальмонелл по МПК налидиксовой кислоты выявило наличие штаммов с МПК = 126 мг/л и 256 мг/л (по 2,7 %), что указывает на снижение чувствительности не только к налидиксовой кислоте, но и возрастанию риска мутаций, обусловливающих устойчивость к ФХ. Распределение сальмонелл по МПК к ципрофлоксацину выявило наличие штаммов с МПК в диапазоне 0,06 мг/л (0,06 – 2,7 %; 0,25 – 8,11 %; 0,5 – 13,51 % и 1 – 2,7 %), что указывает на формирование резистентности тестируемых штаммов сальмонелл к ципрофлоксацину и может быть связано с высоким риском клинической неэффективности при эмпирическом подходе выбора АМП.

Выводы. Наибольшей фармакодинамической активностью в отношении выделенных сальмонелл обладают азитромицин, цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефиксим) и ко-тримоксазол, при резистентности выделенных штаммов Salmonella spp. к ципрофлоксацину (24,32 %).

Внутриклеточные сигнальные молекулы как мишени для гемостимуляторов

Жданов В. В., Зюзьков Г. Н., Мирошниченко Л. А., Удут Е. В.

НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, zhdanov_vv@pharmso.ru

Актуальность. Важную роль в регуляции системы крови при миелоингибирующих воздействиях играют элементы кроветворного микроокружения с продуцируемыми ими цитокинами. В выработке данных веществ принимает участие целый ряд сигнальных каскадов, знание роли отдельных компонентов которых необходимо для разработки новых способов и средств для коррекции цитостатических миелосупрессий.

Цель исследования. Определить общие закономерности и особенности сигнальной трансдукции в регуляции кроветворения при действии различных цитостатических агентов.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на мышах линий CBA/CaLac и C57Bl/6. Использованы гематологические, культуральные, иммунологические методы исследования.

Результаты и их обсуждение. Показано, что в физиологических условиях фармакологическое выключение определенных сигнальных каскадов, участвующих в регуляции кроветворения, компенсируется параллельно функционирующими путями трансдукции. При блокаде отдельных путей трансдукции, клетки, конститутивно не продуцирующие определенные цитокины, начинают их вырабатывать. Исследования, проведенные на различных моделях цитостатических миелосупрессий, позволили установить, что секреторная активность Т-лимфоцитов в период восстановления эритроидного ростка после введения 5-фторурацила регулируется преимущественно p38МАРК-сигнальным путем. Этот же путь, наряду с другими каскадами трансдукции, определяет восстановление продукции Г-КСФ моноцитами-макрофагами в поздние сроки эксперимента. В формировании же эритропоэтической активности адгезирующих клеток микроокружения принимают участие факторы, отличные от эритропоэтина, продукция которых не является p38-зависимым процессом. Повышенная выработка Т-лимфоцитами Г-КСФ в условиях воздействия циклофосфана реализуется через активацию МАР-киназных и PI3K-зависимого путей и не может быть усилена при их блокаде, поскольку, в отличие от оптимальных условий жизнедеятельности клетки, при цитостатическом воздействии указанные каскады находятся в состоянии функционального напряжения и могут частично замещать недостаток друг друга. Выработка Г-КСФ клетками моноцитарного фенотипа после введения циклофосфана, напротив, была существенно снижена. При этом ингибиция PI3-, либо МАР-киназ дополнительно угнетала секрецию Г-КСФ CD11b+-клетками, а в условиях сочетанной блокады данных сигнальных молекул выявленные нарушения еще больше усугублялись.

Выводы. 1. Продукция элементами кроветворного микроокружения гуморальных регуляторов кроветворения при действии различных миелоингибирующих агентов реализуются при участии разных сигнальных путей. 2. Каскады сигнальной трансдукции, задействованные в выработке гемопоэтинов при цитостатических воздействиях, отличаются и от участвующих в проведении регуляторных сигналов в условиях равновесного кроветворения. 3. При разработке методов терапии гемодепрессий различного генеза следует учитывать возможность воздействия на внутриклеточные сигнальные молекулы.

Антибиотикорезистентность микроорганизмов у детей с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей

Жданова О. А., Гребенникова И. В., Чернов Ю. Н., Стахурлова Л. И., Гурович О. В., Чувикова Е. Р.

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, irina_voronezh@inbox.ru

Для определения тактики ведения пациента с инфекцией мочевыводящих путей (ИМВП)важным является не только изучение состава микрофлоры мочи, но и определение резистентности выделяемых микроорганизмов к антибактериальным препаратам с оценкой тенденции развития антибиотикорезистентности.

Цель — сравнить антибиотикорезистентность микроорганизмов у детей при первичном обращении и с рецидивирующей ИМВП.

Материалы и методы — ретроспективный анализ состава микрофлоры мочи и ее антибиотикорезистентности у 212 детей с ИМВП при первичном (48 человек — 22,6 %) и повторных (164 ребенка — 77,4 %) поступлениях, проходивших лечение в БУЗ ВО ВОДКБ № 1 в 2011 – 2015 гг. Группы детей, впервые поступивших и обследованных повторно, не отличались по возрасту, полу, месту проживания, наличию обструкции мочевых путей и врожденных аномалий почек. Среди повторно поступающих детей было больше пациентов с хронической болезнью почек разной степени (10 детей в 1 группе и 102 во второй, $p = 0{,}004$).

Результаты и их обсуждение — микрофлора мочи выделялась в посевах у 12 детей среди впервые поступивших (25,0 %) и у 66 детей в группе детей с повторными поступлениями (40,2 %), $p = 0{,}234$. Степень бактериурии среди детей обеих групп колебалась от $3{\cdot}10^3$ до $5{\cdot}10^6$ КОЕ/мл.

При первичном поступлении в стационар у детей с ИМВП выделялась не только «типичная» микрофлора (*E. coli*) в 36 % случаев всех посевов, но и другие микроорганизмы (*Kl. Pneumonia* высевалась у 13 детей (27 %)), *Ps. Aeruginosa* — *у 9 (18 %)*, *Enterobacter spp.* и *Enter. faecalis* — у 4 (9 %) соответственно. В структуре микрофлоры, высеваемой из мочи у детей при повторных госпитализациях, большую часть (у 75 детей (46 %)) занимала *E. coli*, среди других возбудителей отмечались *Kl. pneumoniae* (18 – 11 %), *Enterococcus faecalis* (29 – 18 %), *Proteus spp.* и *Ps. Aeruginosa* (у 4-х — 9 %). Значимых отличий состава выделяемой микрофлоры мочи у детей при первичных и повторных поступлениях не получено.

Установлено, что антибиотикорезистентность *E. coli* у детей с повторными эпизодами ИМВП к ампициллину составила 25 % (41 ребенок), амоксициллину/клавуланату — 18,8 % (31), ампициллину/сульбактаму — 25 % (41), гентамицину — 18,8 % (31), ко-тримоксазолу — 31,3 % (51) и была выше ($p < 0{,}05$), чем у детей с первым эпизодом заболевания.

Выводы. При изучении состава микрофлоры мочи у детей с первично диагностированной и рецидивирующей ИМВП значимых отличий в выделении микроорганизмов не выявлено. Уровень антибиотикорезистентности *E. coli* у детей при повторных поступлениях был выше, чем у детей при первично диагностированной ИМВП.

Изучение влияния комплексной иммуномодулирующей терапии на морфофункциональные показатели мейбомиевых желез пациентов при синдроме «сухого глаза»

Жданович И. В.

Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород, Zhdanovich2017@inbox.ru

Актуальность. Термин синдром «сухого глаза» включает нозологическую группу офтальмологических заболеваний, при которой патологический процесс локализован на поверхности глазного яблока. Процесс приобретает полиморфный характер по мере прогрессирования заболевания. Факторы, травмирующие роговицу и конъюнктиву, такие как эксимерлазерные операции, воздействующие на эпителий и строму роговицы (формирование лоскута при ЛАСИК) и повреждающие в ней нервные окончания приводят к нарушению стабильности слезной пленки и продукции слёзной жидкости в послеоперационном периоде, что вызывает сухость глаза. По данным различных авторов встречаемость «сухого глаза» после ЛАСИК встречается до 50 % случаев. Все вышеперечисленное свидетельствует о несомненной актуальности данной темы исследования.

Цель. Провести оценку влияния комплексной иммуномодулирующей терапии на морфофункциональные показатели мейбомиевых желез пациентов при синдроме «сухого глаза» после операции ЛАСИК.

Материалы и методы. Объектами исследования явились: данные инструментального обследования, образцы биопроб слезной жидкости, полученные до начала терапии и через два месяца после завершения терапии от 25 пациентов, принимающих актипол и проактив и 25 пациентов, принимающих стиллавит в комплексной терапии синдрома «сухого глаза», 25 ус-

ловно-здоровых волонтеров (контрольная группа), данные ретроспективного анализа наблюдений в течение 12 месяцев после завершения терапии. В исследовании использовались: инструментальный метод, биомикроскопия (оценка слезной пленки, высоты слезных менисков) с последующей фоторегистрацией (UD-6000 — биометр и A-B сканер (Tomey) (Япония), щелевая лампа Carl Zeiss (Германия); тест Ширмера (определение суммарной слезопродукции), проба Норна (исследование времени разрыва прекорнеальной слезной пленки); лабораторные исследования: иммунологический метод исследования слезной жидкости IL-1b (автоматический иммуноферментный анализатор, Personal LaB (ADALTIS) (Италия).иммунохемлюсцентмый анализатор «Immulite 200», авторефрактометр HPK-9000A Huvitztест. Статистический анализ производился с помощью программы «Statistica-8». Достоверным считалось различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. До лечения при обследовании было выявлено нарушение продукции слезной жидкости на основании анализа теста Ширмера и пробы Норна, а также изменение показателя IL-1b у всех 50 пациентов обеих групп, при статистически достоверном отличии от показателей группы волонтеров. При исследовании, проведенном через двенадцать месяцев после окончания терапии в первой группе не было случаев рецидивов. Показатели теста Ширмера и пробы Норна у 95 % пациентов были сопоставимы статистически с результатами группы волонтеров. При этом значение изменилось у 90 % пациентов. Во второй основной группе при исследовании через месяц было зарегистрировано два рецидива заболевания, тест Ширмера и проба Норна достоверно изменились у 81 % пациентов, при этом значение IL-1b у 82 % пациентов было сопоставимо с контрольной группой.

Выводы. Проведенное исследование выявило различие значений функциональных показателей мейбомиевых желез при применения схем комплексной терапии с актиполом и проактивом и стиллавитом в терапии синдрома «сухого глаза» после операции ЛАСИК. Исследование показало более выраженную клиническую эффективность схемы первой основной группы на основании анализа рецидивов заболевания, иммунологического показателя IL-1b и функциональных проб.

In vivo оценка изменений активности изоформ цитохрома P450 под влиянием лекарственных средств в эксперименте и клинике (фармакокинетические исследования)

[1]Жердев В. П., [2]Смирнов В. В., [1]Колыванов Г. Б., [1]Литвин А. А., [1]Грибакина О. Г.

[1]НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, zherdevpharm@mail.ru; [2]ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России

Актуальность. Комбинированное применение лекарственных средств (ЛС) является основой современной клинической практики. В то же время одновременный прием препаратов может приводить к проявлению серьезных побочных эффектов, поэтому выявление межлекарственных взаимодействий на этапе экспериментальных и клинических исследований является важнейшим элементом обеспечения безопасной терапии. Основная задача исследований взаимодействия ЛС (на уровне изменений их биотрансформации) состоит в выявлении индуцирующего или ингибирующего эффектов изучаемого препарата на тот или иной изофермент цитохрома P450.

Цель. Изучение фармакокинетического взаимодействия ЛС при комбинированном введении/применении с препаратами-маркёрами, являющимися типичными субстратами изоформ цитохрома P450.

Методы исследования. Для количественной оценки концентраций маркёров и их метаболитов в биологических жидкостях (плазма крови, моча) использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с различными типами детекторов: кофеин/параксантин — УФ-спектрофотометр, лозартан/E-3173 — флуориметр, кортизол/6β-гидрокортизол, пинолин/6-гидрокси-1,2,3,4-тетра-β-карболин — масс-спектрометр. Возможные эффекты (индуцирующий или ингибирующий) афобазола, тропоксина, галоперидола, карбамазепина оценивали по изменениям метаболических отношений метаболитов к препаратам-маркёрам.

Результаты и их обсуждение. На крысах изучено влияние афобазола на изоформу цитохрома P450 CYP2C9 (E-3174/лозартан) и CYP1A2 (парксантин/кофеин). Установлено, что введение афобазола внутрижелудочно в эффективной, анксиолитической дозе 5 мг/кг в течение 4-х суток (3 раза в день) не вызывает изменения активности изучаемых изоформ. С увеличением дозы (25 мг/кг) анксиолитика возникает умеренный индуцирующий эффект. Продолжительность введения афобазола в течение 3-х или 4-х дней в дозе 25 мг/кг не влияет на выраженность индуцирующего эффекта изоферментов CYP2C9 и CYP1A2. На крысах изучено влияние тропоксина на изменение активности изоферментов CYP2C9 и CYP1A2. Показано, что тропоксин в эффективной дозе 30 мг/кг после 4-х дневного внутрибрюшинного введения (3 раза в день) не вызывает изменения активности изучаемых изоформ. На больных изучено влияние галоперидола на активность изоформы CYP2D6 (6-гидрокси-1,2,3,4-тетра-β-карболин/пинолин). Установлено, что после 5-дневной терапии антипсихотиком выявлен ингибирующий эффект препарата. Оценка активности изоформы CYP3A4 по соотношению 6β-гидрокортизол/кортизол на больных показала, что увеличение дозы карбамазепина в течение 5 дней приводит к индуцирующему эффекту.

Выводы. Введение крысам в течение 4-х суток эффективной, анксиолитической дозы афобазола 5 мг/кг не приводит к изменению активности изоформ CYP2C9 и CYP1A2. Введение афобазола в дозе 25 мг/кг в течение 4-х суток вызывает умеренный индуцирующий эффект данноых изоферментов. Тропоксин в эффективной дозе 30 мг/кг после 4-х дневного внутрибрюшинного введения также не вызывает изменения активности изоформ CYP2C9 и CYP1A2. 5-дневная терапия галоперидолом вызывает ингибирование изофермента CYP2D6. Увеличение дозы карбамазепина в течение 5 дней вызывает индуцирование изоформы CYP3A4.

Разработка обучающе-контролирующей программы — конструктора механизмов действий лекарств

Жидоморов Н. Ю., Горбунов С. С.

Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново, Pharmigma@mail.ru

Программа по фармакологии в ВУЗах за последние десятилетия значительно усложнилась, что связано со значительным прогрессом научной мысли. Объективно, фармакология выбилась в лидеры по трудности овладения. Далеко не каждый студент способен в достаточной степени постигнуть тонкости механизмов действий лекарств как самостоятельно, так и за отведенное время общения с преподавателем. В этих условиях многие пытаются запомнить лишь ограниченное количество ключевых звеньев механизмов, что может оказаться достаточным для решения тестов и ситуационных задач, а иногда и для сдачи экзамена. Однако, отечественное высшее образование традиционно основывалось не на обучении действиям, которые окажутся правильными в заданном проценте случаев, а на глубоком понимании изучаемого предмета, т.е. на включении нового содержания в систему устоявшихся идей и представлений. Ограничение изучения фармакологии решением ситуационных задач может нанести ущерб именно системности знаний будущего врача.

Целью нашей работы является создание обучающе-контролирующей компьютерной программы, позволяющей студентам собирать отдельные звенья механизма действия лекарств и весь механизм из отдельных звеньев, осознавая и усваивая их взаимосвязи.

С этой целью мы должны были разработать стандартные алгоритмы формулировки механизма действия лекарства и каждого его звена; структуру и дизайн программы, позволяющей выполнить и проверить выполнение данных алгоритмов; первоначально заполнить созданную программу препаратами, структурами, функциями, эффектами и их взаимосвязями; контролировать и редактировать выявленные в процессе пользования недочеты, а также дополнять систему новыми данными.

Наш алгоритм основан на следующих основных положениях.

1) У каждого препарата есть эффекты (действия). У каждого действия есть механизмы возникновения. При формулировке вопроса необходимо указывать не только препарат, но и эффект, механизм которого требуется сформулировать.

2) Каждый эффект препарата — это изменение (усиление или ослабление) какой-либо функции организма или какой-либо его части.

3) Механизм какого-либо действия какого-либо препарата — это логическая (причинно-следственная) последовательность эффектов препарата, начиная от первичной фармакологической реакции (ПФР) и кончая заданным эффектом. Каждый эффект последовательности является звеном механизма заданного действия заданного препарата.

4) ПФР — это взаимодействие молекулы лекарственного препарата с какой-либо молекулярной структурой организма.

5) Формулировка каждого звена механизма действия препарата включает структуру, в которой происходит изменение; изменяемую функцию данной структуры и направленность изменений данной функции (усиление или ослабление).

Авторы отдают себе отчет в невозможности объять необъятное. В подобной программе на любом этапе разработки неизбежны упущения, упрощения и допущения, возможны фактические неточности ради сохранения логичности и системности. Однако, по нашему мнению, достижение заявленной цели оправдывает возможность подобных накладок, а их количество со временем будет снижаться.

В настоящее время программа, позволяющая собирать механизмы действия из отдельных звеньев в целом создана, завершается работа над ее интерфейсом. Структура программы предполагает, что различные звенья различных механизмов различных эффектов различных препаратов могут добавляться и редактироваться. После первоначального заполнения планируется разместить программу в Сети и приступить к тестированию и доработке. Надеемся, что наша программа окажется полезной не только отдельным студентам, но также и медицинским учебным заведениям.

Фармакологическая модуляция уровня катехоламинов при десинхронозе

Жиляева Е. Х., Батоцыренова Е. Г., Кострова Т. А., Кашуро В. А.

Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург, gilyaev26@gmail.com

Актуальность. В норме между ритмическими процессами внутри организма и внешними, задающими ритм, факторами существуют фазовые соотношения. Рассогласование их получило название десинхроноза. Десинхроноз возникает при нахождении в условиях арктического дня или ночи, при воздействии различных стрессоров, как химических так и физических, сменной работе. Последствия десинхроноза проявляются значительным снижением работоспособности и стрессоустойчивости, одной из причин которого является нарушение обмена катехоламинов.

Материалы и методы. Эксперимент был проведен на 48 беспородных крысах-самцах, весом 200 – 220 г. Крысы были разделены на 2 группы: первая группа находилась в условиях ночной депривации (при дневном освещении), вторая группа — в условиях дневной депривации (при ночном освещении). В каждой из этих групп крысы были разделены на следующие подгруппы: интактные, контрольные (отравленные тиопенталом в дозе LD50 85 мг/кг), и опытные крысы. Животные из опытной группы получали ежедневную фармакологическую коррекцию мелатонином и аналогом мелатонина (АМ) по 10 мкг/кг в течение двух недель. Измерение концентрации катехоламинов проводилось по истечении 1 месяца и 3 месяцев после острого отравления тиопенталом.

Измерение концентраций адреналина, норадреналина (НА) и дофамина(ДОФА) в моче было проведено по методике, предлагаемой компанией Chromsystems, на жидкостном хроматографе «SHIMADSU» с электрохимической ячейкой.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования было выявлено, что концентрация НА у крыс в условиях ночной депривации, получавших АМ была на 50 % ниже($p < 0,05$), а у получавших мелатонин — на 8 % ниже, чем у контрольных крыс. Та же тенденция наблюдалась у трехмесячных крыс в условиях ночной депривации: у АМ ниже на 66 %, у мелатонина на 16 % ниже контрольной группы.

В условиях дневной депривации концентрация НА в моче при фармакологической коррекции АМ была на 49 %, а через три месяца на 16 % ниже, чем у контрольной группы. У одномесячных крыс, получавших мелатонин, концентрация НА в моче была на 10 % выше, а после трех месяцев на 11 % выше, чем у контрольных крыс. Тенденция уменьшения по адреналину и ДОФА также сохранялась у одномесячных крыс, находившихся в условиях дневной депривации и получавших АМ: на 28 % и 29 % соответственно, а у крыс, получавших фармакологическую коррекцию мелатонином эти же показатели выше уровня контрольных крыс по адреналину — на 36 %, по дофамину — на 24 %.

У одномесячных крыс, получавших АМ и находящихся в условиях ночной депривации, концентрация адреналина и ДОФА была выше концентрации катехоламинов контрольной группы на 78 %($p < 0,05$) и 10 % соответственно.

Выводы. Таким образом, использование мелатонина и АМ оказало значимое антистрессорное воздействие на крыс в условиях десинхроноза, необходимы дальнейшие исследования на эффективность АМ.

Синтез и новые анксиолитические свойства производного пиразоло[c]пиридина ГИЖ-72

Жмуренко Л. А., Кудряшов Н. В., Калинина Т. С., Воронина Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, g.mokrov@gmail.com

Актуальность. В настоящее время рост заболеваемости тревожно-депрессивными расстройствами обуславливает актуальность поиска новых соединений, обладающих психотропными эффектами и терапевтической безопасностью. В рамках этой задачи в ФГБНУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова был синтезирован ряд производных 4-фенилгидразиноникотиновых кислот и выбрано соединений 4,6-диметил-2-(4-хлорфенил)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[4, 3-c]пиридин-3-он (ГИЖ-72), обладающее анксиолитическими и антидепрессивными свойствами, а также низкой токсичностью.

Целью работы явился синтез и изучение анксиолитической активности ГИЖ-72.

Материалы и методы. Для создания ГИЖ-72 был использован целенаправленный синтез исходя из 4-хлор-2,6-диметилникотиновой кислоты. Для изучения анксиолитических свойств были использованы методы: тест «открытое поле», тест «черно-белая камера», тест закапывания шариков.

Результаты и их обсуждение. Синтез ГИЖ-72 был осуществлен алкилированием этилового эфира 4-хлор-2,6-диметилникотиновой кислоты 2 молями 4-хлорфенилгидразина без растворителя с последующей внутримолекулярной циклизацией в присутствии щелочи. ГИЖ-72 в дозе 20 мг/кг после однократного введения в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса (НХУС) в тесте «открытое поле» проявлял анксиолитический эффект, в тесте «черно-белая камера» увеличивал время пребывания в светлом отсеке, а в тесте закапывания шариков уменьшал количество зарытых шариков на 21 %, а субхроническое введение ГИЖ-72 (20 мг/кг) в условиях НХУС приводило к усилению эффекта — снижение числа зарытых шариков на 65 %.

Выводы. Синтезированный ГИЖ-72 обладает анксиолитическим эффектом в тестах «открытое поле», «черно-белая камера» и тесте закапывания шариков в дозе 20 мг/кг в условиях НХУС. Эти данные свидетельствуют о том, что ГИЖ-72 может быть эффективным в фармакотерапии обсессивно-компульсивных расстройств.

Актуальные вопросы фармацевтической разработки лекарственных препаратов интерферона альфа-2b

Жук И. Е., Кривых М. А.

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Zhuk@expmed.ru

Лекарственные препараты интерферона альфа-2b входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, применяются в различных областях практической медицины, в частности, для лечения хронических вирусных гепатитов В и С, онкологических заболеваний, а также для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у взрослых и детей. Одним из показателей качества, определяющим эффективность и безопасность препаратов интерферона альфа-2b, является противовирусная специфическая активность. Гармонизация национальных требований по качеству интерферонов альфа-2b с

предъявляемыми ВОЗ и ведущими зарубежными фармакопеями является актуальной задачей современной фармацевтической науки и практики.

Цель. Анализ современного состояния проблемы фармацевтической разработки и стандартизации лекарственных препаратов интерферона альфа-2b.

Материалы и методы. Методы системного и ретроспективного анализа, статистические методы с использованием компьютерной программы Microsoft Excel (результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($\bar{x} \pm S_x$)); лекарственные препараты интерферона альфа-2b отечественного производства.

Результаты и их обсуждение. Зарубежными фармакопейными стандартами качества (Евр. Фарм., Брит. Фарм., ГФ Украины) для контроля специфической активности интерферона альфа-2b установлены требования «Не менее 80 % и не более 125 % от заявленной активности». Проведенный анализ нормативных требований к показателю «Специфическая активность» в препаратах интерферона альфа-2b, зарегистрированных в РФ (33 наименования лекарственных препаратов, содержащих в качестве одного из действующих веществ интерферон альфа-2b (из них 4 зарубежного производства), позволил выявить отсутствие верхнего предела нормирования у 52 % наименований, у 48 % — установленные требования соответствуют зарубежным фармакопейным стандартам. Общая фармакопейная статья Государственной фармакопеи РФ XIII издания ОФС.1.7.2.0002.15 «Биологические методы испытания препаратов интерферона с использованием культур клеток» определяет основные требования к биологическим методам испытаний препаратов интерферона, при этом не содержит требований к нормированию по показателю «Специфическая активность». Проведенный ретроспективный анализ результатов определения специфической активности лекарственных препаратов интерферона альфа-2b отечественного производства с не установленным верхним пределом нормирования, позволил выявить у некоторых производителей завышение активности в несколько раз от номинального значения, указанного на упаковке (номинальное значение — не менее 10000 МЕ/мл, фактическое 24205 ± 3633 МЕ/мл (n = 64); номинальное значение — не менее 5000 МЕ/г, фактическое 12026 ± 2273 МЕ/г (n = 3); номинальное значение — не менее 50000 МЕ в суппозитории, фактическое 74213 ± 14548 МЕ в суппозитории (n = 11). Значительное завышение фактической активности от номинальной повышает возможный риск возникновения побочных действий при применении препаратов интерферона альфа-2b.

Выводы. Таким образом, непрерывное совершенствование системы фармацевтической разработки, а также создание отечественного фармакопейного стандарта качества (общей фармакопейной статьи) для группы лекарственных препаратов интерферона альфа-2, гармонизированного с ведущими зарубежными фармакопеями, позволит гарантировать выпуск отечественных препаратов, соответствующих международным требованиям, и повысить безопасность фармакотерапии указанными лекарственными препаратами.

Влияние фармакологической блокады мелатониновых рецепторов на овуляторную функцию самок крыс в условиях световой депривации

[1]Жукова О. В., [1]Виноградова И. А., [1]Обухова Е. С., [2]Хижкин Е. А., [2]Илюха В. А.

[1]Петрозаводский государственный университет, zhykovaoxana@yandex.ru;
[2]Институт биологии Карельского научного центра РАН, Петрозаводск

Актуальность. Свои физиологические эффекты мелатонин, вырабатываемый мелатонинергической системой, реализует посредством взаимодействия со специфическими рецепторам. Наличие мелатониновых рецепторов в матке и яичниках позволяет предположить, что мелатонинергическая система играет важную роль в регуляции репродуктивной функции. Лузиндол является селективным блокатором 1 и 2 типа мелатониновых рецепторов (MT_1 и MT_2), который нарушает синхронизацию циркадианных ритмов, обусловленных действием мелатонина.

Цель. Изучить влияние фармакологической блокады мелатониновых рецепторов на овуляторную функцию самок крыс в условиях световой депривации.

Материалы и методы. Работа проведена на самках крыс (n = 60) собственной разводки с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. Самки, рожденные и оставленные в условиях световой депривации (DD; 0 – 0,5 Лк), в возрасте 5 месяцев были рандомизировано разделены на две опытные группы: 1-я (n = 20; DD+luz) — животные ежедневно 5 дней в неделю в ночное время с питьевой водой получали лузиндол (N-Acetyl-2-benzyl-tryptamine) в концентрации 10 мг/л; 2-я (n = 20; DD) — самки крыс получали в ночное время обычную питьевую воду и служили группой сравнения. Третья группа (n = 20; LD) являлась контрольной: животные находились в условиях стандартного режима освещения (750 Лк; 12 ч. свет/12 ч. ночь). У самок крыс оценивали следующие параметры: длительность эстрального цикла; относительное число коротких, средних и длинных циклов; относительное число животных с иррегулярными циклами. Полученные в экспериментах результаты подвергали статистической обработке.

Результаты и их обсуждение. Изучение овуляторной функции самок крыс показало, что средняя продолжительность цикла с возрастом удлинялась: в группе LD с 4,8 ± 1,4 дня до 7,4 ± 1,7 дня; в группе DD с 4,4 ± 1,4 дня до 5,3 ± 1,8 дня; в группе DD+luz с 4,4 ± 1,2 дня до 7 ± 1,4 дня с 6 по 21 месяц, соответственно. Увеличение данного показателя происходило за счет увеличения доли длинных и уменьшения доли коротких эстральных циклов. В группе LD количество длинных эстральных циклов с 6 по 21 месяц возросло с 3 % до 43 %; в группе DD+luz — с 2 % до 43 %. Короткие эстральные циклы у данных групп исчезли к 18 месяцам. Напротив, у группы крыс DD количество длинных эстральных циклов увеличилось незначительно с 10 % в 6 месяцев до 20 % к 21 месяцу. Короткие циклы сохранялись и в зрелом возрасте, их доля к концу второго года жизни составила 33 %. Немаловажным показателем для определения состояния репродуктивной системы является наличие регулярных и отсутствие иррегулярных циклов. Первые иррегулярные циклы в группах LD и DD+luz были зафиксированы в возрасте 9 месяцев, и к 21-му месяцу исследуемый показатель составил 33 % и 36 %, соответственно. В группе DD первые иррегулярные циклы были отмечены в возрасте 6 месяцев, к 21 месяцу их доля составила 17 %.

Выводы. Таким образом, при фармакологической блокаде мелатониновых рецепторов лузиндолом в условиях постоянной темноты отмеченные изменения овуляторной функции не отличались от таковых у животных контрольной группы, что указывает на определяющую роль рецепторов мелатонина в регуляции возрастных изменений овуляторной функции.

Оценка безопасности лекарственной терапии пациентов с ожирением и избыточной массой тела с применением фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического подходов

Журавлева М. В., Крысанова В. С.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, v.krysanova@mail.ru

Актуальность. Ожирение и избыточная масса теля являются одной из важнейших проблем здравоохранения, которая относится к числу 5 основных факторов риска смерти. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предполагается, что ежегодно около 3,4 миллионов взрослого населения умирает вследствие излишнего веса и ожирения, в 2016 году доля людей в возрасте 18 лет и старше с избыточной массой тела составила 39 %, а с ожирением — 13 % [1]. В течение последних лет на фоне активного развития фармацевтического рынка, внедрения новых лекарственных препаратов наблюдается динамика в сторону увеличения количества сообщений, поступающих в Росздравнадзор, о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР), за период с 2010 по 2014 гг. количество сообщений возросло в 2 раза — с 10 181 до 21 642 [2]. В связи с высокой распространённостью ожирения и избыточной массы тела, существенным социальным и экономическим ущербом, в том числе за счет развития НЛР, которые являются важным дополнительным фактором увеличения прямых затрат

на лечение, в настоящее время возникла необходимость проведения такого рода исследований.

Цель. Провести оценку безопасности лекарственной терапии пациентов с ожирением и избыточной массой тела с применением фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического подходов.

Материалы и методы. В ходе работы был проведен поиск и анализ научных публикаций по клинической эффективности и безопасности лекарственной терапии ожирения и избыточной массы тела в зарубежных и отечественных базах данных. Была проведена оценка затрат на ведение и лечение пациентов с ожирением и избыточной массой тела с учетом их связи с основными сопутствующими нозологиями — острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа). Для оценки влияния ожирения и избыточной массой тела на бюджет использовался вид клинико-экономического анализа — анализ «стоимости болезни» — с учетом популяционного риска развития связанных с ожирением патологий. Для каждой выбранной нозологии с учетом особенностей оценки затрат и с учетом имеющихся в свободном доступе данных, была разработана своя модель расчета стоимости заболевания с учетом только прямых затрат на: амбулаторно-поликлиническую помощь; скорую медицинскую помощь; стационарную помощь; санаторно-курортное лечение — в соответствии с Федеральной программой государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам Российской Федерации.

Результаты. При обзоре литературы не было обнаружено прямых исследований, посвященных фармакоэкономической оценки безопасности терапии ожирения и избыточной массы тела, что выявляет необходимость проведения такого исследования в дальнейшем, в качестве следующего этапа настоящего исследования. При оценке имеющихся данных по частоте развития НЛР при лекарственной терапии ожирения и избыточной массы тела не было выявлено серьезных НЛР, чаще всего регистрируются НЛР легкой и средней степени тяжести. При оценке прямых затрат на терапию ожирения и избыточной массы тела было выявлено, что затраты государства на лечение и ведение пациентов, обусловленные ожирением, при ОНМК составили 10,2 млрд. рублей, при ОИМ — 7,6 млрд. рублей, при СД 2 типа — 346,3 млрд. рублей.

Выводы. Ожирение и избыточная масса тела вносят значительный вклад в экономические затраты государства, опосредованные 3 основными социально значимыми нозологиями — ОИМ, ОНМК и СД 2 типа.

Литература

1. Электронный ресурс http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
2. Итоги государственного контроля качества ЛС, контроля проведения доклинических исследований ЛС и клинических исследований ЛП, мониторинга безопасности ЛП и медицинских изделий за 2014 год. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. 06.04.2015. Электронный ресурс http://www.roszdravnadzor.ru/.

Взаимозаменяемость НПВП с позиции клинической фармакологии

[1,2]Журавлева М. В., [1,2]Прокофьев А. Б.

[1]Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России;
[2]Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее востребованных лекарственных препаратов (ЛП). Они представляют важное значение для практического здравоохранения, и относятся к наиболее часто применяемым препаратам в повседневной врачебной практике. По прогнозам, это количество будет только возрастать по мере общего старения населения развитых стран, увеличения распространенности заболеваний, при которых применяются НПВП. В первую очередь это дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата и ревматические поражения мягких тканей, что имеет не только медицинское, но и большое социальное значение, т.к. приводит к длительной потере трудоспособности и инвалидности. По сравнению с другими классами противовоспалительных средств (глюкокортикоиды, препараты базисного лечения) НПВП — наиболее востребованы в клинической практике, их применяют в большинстве случаев воспаления как препараты I ряда. Широкое применение НПВП обусловлено их высокой активностью, быстрым развитием эффекта и относительно высокой безопасностью. Наличие пациентов с коморбидной патологией требует осторожности при назначении НПВП у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой, почечной патологии, заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта. Важнейшим вопросом современной фармакотерапии является не только эффективность, но и безопасность ЛС. Механизм действия НПВП достаточно хорошо изучен. Сегодня арсенал НПВП достаточно широк.

Одним из важнейших вопросов применения ЛП в настоящее время является взаимозаменяемость ЛП класса НПВП, возможность оценки фармацевтической, биологической, терапевтической эквивалентности препаратов, баланса эффективности и безопасности при подтвержденном качестве ЛП.

Всесторонняя оценка препаратов класса НПВП с учетом их основных фармакокинетических, фармакодинамических свойств, профиля эффективности и безопасности, взаимодействия, взаимозаменяемости ЛП позволят улучшить прогноз заболевания, повысить эффективность и безопасность фармакотерапии, приверженность пациентов к проводимой терапии, качество жизни пациента при применении НПВП в широкой клинической практике.

Принципиальные направления научных исследований по обоснованию и разработке новых иммунобиологических препаратов

Забокрицкий Н. А.

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, pharmusma@rambler.ru

Актуальность. В настоящее время наблюдаются существенные изменения в окружающей среде обитания. Обеспеченность и доступность современными эффективными и безопасными лекарственными средствами достигли такого уровня, что это стало серьёзно влиять на состояние здоровья населения страны, уровень заболеваемости и эпидемическую ситуацию по ряду инфекций. Возросло и число инфекционных поражений, вызываемых условно-патогенными возбудителями. Увеличивается количество больных вирусными гепатитами, а также гепатитами токсической, алкогольной и лекарственной этиологий. Они являются этиологической причиной более 50 % случаев циррозов печени. Ежегодно в мире регистрируется более 500 млн. заболевших вирусными гепатитами. В РФ количество больных с циррозом возрастает на 200 тыс. чел. в год.

Целью настоящей работы было проведение экспериментальных исследований по обоснованию актуальных направлений разработки, получению и изучению нового фармакологического препарата на основе пробиотических микроорганизмов и их биологически активных метаболитов, определению путей его практического применения для лечения острого токсического гепатита (ОТГ).

Материалы и методы. Экспериментальный образец препарата гепатобиол содержал в своём составе бактериальные клетки и метаболиты Bacillus subtilis B-9906, глицерин и ароматизатор. Поражение печени изучали путем моделирования острого токсического гепатита у белых мышей и крыс, а также на культурах эксплантированных гепатоцитов белых крыс. Экспериментальный ОТГ моделировали на белых мышах путем однократного введения им внутрибрюшинно 40 % раствора (2 мг) четырёххлористого углерода (CCl_4) в вазелиновом масле. Белым крысам с этой же целью вводили внутрижелудочно 40 % раствор CCl_4 в вазелиновом масле в течение 2-х недель из расчёта 0,2 г·кг$^{-1}$.

Результаты и их обсуждение. Сравнительные микробиологические исследования были проведены с использованием 6 штаммов Bacillus subtilis (B-2335, B-4759, B-2895, B-3679, B-9906, B-9909). Результаты выполнения сравнительных исследований позволили установить, что по совокупности свойств заданным требованиям отвечали три штамма Bacillus subtilis B-2335, B-4759, B-9906. На экспериментальной модели ОТГ, вызванного введением лабораторным животным четыреххлористого углерода, процент выживших животных был сравни-

тельно наиболее высоким при назначении бактериальной культуры штамма В-9906 и составлял (%): 76 (для белых мышей, в контроле — 36) и 73 (для белых крыс, в контроле — 40). Гепатопротекторная активность данного штамма была подтверждена и результатами биохимических (по таким наиболее значимым критериям, как: активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и уровень общего билирубина) и гистологических исследований.

Выводы. Создан экспериментальный образец принципиально нового комбинированного гепатопротектора гепатобиол на основе метаболитов и специально выбранного пробиотического штамма Bacillus subtilis В-9906, характеризующегося высоким уровнем продукции таких биологически активных веществ. При экспериментальном моделировании острых токсических гепатитов, вызываемых введением четыреххлористого углерода, выявлено существенное увеличение выживаемости лабораторных животных, для лечения которых использовали гепатобиол. Установлено, что механизм гепатозащитного действия экспериментального образца препарата заключается в повышении устойчивости гепатоцитов к повреждающему воздействию экзотоксинов, стимулировании их пролиферативной и митотической активности, что сопровождается снижением в сыворотке крови уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего билирубина, уменьшением клеточной дегенерации и жировой инфильтрации клеток печени.

Исследование острой токсичности конъюгатов проспидина и доксорубицина с фосфатом декстрана

[1]Заборовский А. В., [1]Гуревич К. Г., [2]Пятаев Н. А., [3]Кокорев А. В., [1]Лобанова Е. Г., [1]Юнина Д. В., [1]Тарарина Л. А., [1]Дадаева И. М., [1]Муляр А. Г.

[1]Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва;
[2]Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск;
[3]Обнинский институт атомной энергетики — филиал Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», Обнинск

Актуальность. Опухоли серозных полостей малодоступны для проникновения препаратов из кровотока, поэтому плохо поддаются системной химиотерапии. Использование полимер-иммобилизованных препаратов позволяет увеличить концентрацию и пролонгировать время нахождения препарата в полости, а также избегать резкого повышения концентрации в плазме крови, являющегося причиной многих побочных эффектов. Работы, в которых исследована токсичность и эффективность гидрогелевых форм химиопрепаратов *in vivo*, на сегодняшний день малочисленны, поэтому имеется потребность в более подробном их изучении.

Цель. Исследовать острую токсичность конъюгатов проспидина и доксорубицина с фосфатом декстрана (ФД).

Материалы и методы. В качестве цитостатических агентов были взяты доксорубицин и проспидин. Синтез конъюгата доксорубицин-ФД был произведен нами самостоятельно, конъюгат проспидин-ФД является официнальной формой препарата Проспидин-гидрогель, разработанным в НИИ Физико-химических проблем БГУ, Минск, и ООО «Биотехнологическая компания ТНК», Москва.

Острая токсичность была изучена на белых лабораторных мышах при внутрибрюшинном методе введения. Были проведены 2 серии экспериментов: по исследованию конъюгатов проспидин-ФД и доксорубицин-ФД. В каждой серии животные были разделены на 2 группы (для официнальной формы химиопрепарата и для его конъюгата с ФД). В свою очередь, в каждой из групп было выделено по 6 подгрупп (по 10 животных на 1 дозу препарата).

Проспидин и конъюгат проспидин-ФД вводили в дозах 450, 600, 900, 1200, 1800, и 2700 мг/кг в пересчете на проспидин. Доксорубицин и конъюгат доксорубицин – ФД вводили в дозах 2, 4, 8, 16, 24, и 32 мг/кг в пересчете на доксорубицин.

Контролем служили 2 группы по 10 животных. В 1-й контрольной группе животным вводили 0,9 % раствор NaCl в объеме 3,0 мл, во 2-й — 3,0 мл 10 % раствора ФД. Эта доза соответствовала дозе ФД в подгруппе с максимальными дозами химиопрепарата. Животные наблюдались в течение 30 дней, ежедневно фиксировалась летальность. Определение показателей токсичности проводилось с помощью probit-analisys. Рассчитаны LD_{10}, LD_{50} и LD_{100} исследуемых субстанций, а также их 95 %-ные доверительные интервалы.

Результаты и их обсуждение. Лимитируемая объемом введения максимальная доза проспидина не приводила к гибели 100 % животных как при использовании водорастворимого, так и при использовании гидрогелевого препарата. LD_{100} составила 3310 мг/кг для водорастворимой и 5140 мг/кг для гидрогелевой формы препарата (показатели получены расчетным методом, в эксперименте данная доза не достигалась). LD_{10} составила 920 мг/кг и 1370 мг/кг, LD_{50} – 1570 мг/кг и 2520 мг/кг соответственно.

Гидрогелевая форма доксорубицина отличалась меньшей токсичностью, чем его водорастворимая форма, однако эта закономерность проявлялась при введении доз, близких к LD_{10}. Последняя составила 3,9 мг/кг для водного доксорубицина и 7,8 мг/кг для конъюгата доксорубицин-ФД. Различия между водорастворимой формой и конъюгатом по LD_{50} и LD_{100} были не столь существенными.

Выводы. Таким образом, конъюгирование с ФД снижало токсичность как проспидина, так и доксорубицина. LD_{10} конъюгата в 1,5 – 2 раза превышала таковую для водорастворимого препарата. Наиболее вероятным механизмом снижения токсичности цитостатиков может быть уменьшение скорости поступления в системный кровоток, приводящее к снижению их пиковой концентрации. Все это говорит о перспективности дальнейших исследований и применения химиопрепаратов, конъюгированных с фосфатом декстрана.

Анализ механизма диуретического действия производных имидазола

Зайцева Е. Н., Дубищев А. В., Додонова Н. А., Горай Е. А., Морозова С. И.

Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, 13zen31@mail.ru

Актуальность. Производные имидазола оказывают влияние на экскреторную функцию почек. Эта способность обусловлена наличием в их химической структуре имидазолинового кольца, которое обеспечивает связывание с имидазолиновыми I-рецепторами почек. Механизм действия имидазолинотропных веществ на I-рецепторы почек является малоизученным.

Цель настоящего исследования — анализ механизма действия производных имидазола на клубочковую фильтрацию и канальцевый транспорт натрия.

Материалы и методы. Было изучено действие на почки двух производных имидазола: 2-метилимидазола — агониста имидазолиновых рецепторов, стимулирующего экскреторную функцию почек в хронических экспериментах, и имидазола — антагониста имидазолиновых рецепторов, вызывающего задержку жидкости в организме. Эксперименты проводились на белых беспородных крысах обоего пола массой 180 – 220 г. Каждая группа включала в себя 10 животных. Крысы содержались в виварии на обычном рационе при свободном доступе к воде. За день до опыта крысы получали внутрижелудочно водную нагрузку в объеме 3 % от массы тела. В день эксперимента крысы наркотизировались внутрибрюшинным введением этаминала натрия в дозе 50 мг/кг. Спящие животные фиксировались в положении лежа на операционном столике. Проводилась трахеотомия и катетеризация мочевого пузыря. Собиралась одна 30-мин контрольная порция мочи. В дальнейшем производилась однократная внутривенная инфузия производных имидазола (2-метилимидазола в дозе 2 мг/кг, либо имидазола в дозе 10 мг/кг). После чего сбор мочи продолжали в течение трех 30-мин промежутков (3 опытные порции). Регистрировался диурез, натрийурез, калийурез, рассчитывался клиренс креатинина, концентрационный индекс креатинина и экскретируемая фракция натрия. Полученные данные обрабатывались статистически по зависимым данным по критерию Уилкоксона с использованием пакета анализа Excel 2000 и Statistica 2010.

Результаты исследования и их обсуждение. Было установлено, что при однократном введении в бедренную вену агониста I-рецепторов 2-метилимидазола в дозе 2 мг/кг у животных отмечалось значительное возрастание диуреза (в 1,5 раза) спустя 90 мин эксперимента, натрийуреза (в 2 раза) спустя 60 и 90 мин, калийуреза (в 2 раза) спустя 90 мин, клиренса креатинина спустя 90 мин (что свидетельствует об увеличении клубочковой фильтрации), экскретируемой фракции натрия (в 1,9 раза) на 90 мин (что свидетельствует о снижении ре-

абсорбции натрия в почечных канальцах), а также о снижении концентрационного индекса креатинина (свидетельствующего о снижении реабсорбции воды в почечных канальцах) на 90 мин по сравнению с контрольными значениями.

Под действием антагониста I-рецепторов имидазола, введенного в вену в дозе 10 мг/кг, у животных достоверно снижался диурез (в 1,6 раза) спустя 60 и 90 мин опыта, натрийурез (в 2 раза) спустя 60 и 90 мин, калийурез (в 2 раза) на 60 мин, клиренс креатинина (в 2,1 раза) спустя 60 и 90 мин, концентрационный индекс креатинина при этом имел тенденцию к повышению на протяжении всего эксперимента по сравнению с контрольными значениями.

Выводы. 1. В острых экспериментах было установлено, что агонист I-рецепторов 2-метилимидазол в дозе 2 мг/кг при внутривенном введении стимулирует диурез, как за счет увеличения клубочковой фильтрации, так и за счет снижения канальцевой реабсорбции электролитов и воды. 2. В острых опытах на крысах было выявлено, что антагонист I-рецепторов имидазол в дозе 10 мг/кг при внутривенном введении уменьшает клубочковую фильтрацию и увеличивает канальцевый транспорт воды и электролитов, ослабляя диуретическую реакцию.

Анализ влияния марганцевых и цинковых производных гумусовых кислот на экскреторную функцию почек

Зайцева Е. Н., Авраменко Н. О., Базитова А. А.

Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, 13zen31@mail.ru

Актуальность. Фармакологическая активность гуминовых веществ пелоидов и препаратов, получаемых из них, является малоизученной. Предметом нашего исследования явились оригинальные препараты марганцевое и цинковое производные гумусовых кислот, изготовленные на кафедре общей, бионеорганической и биоорганической химии под руководством профессора Н. П. Аввакумовой.

Цель. Исследование влияния марганцевых и цинковых производных гумусовых кислот на выделительную функцию почек.

Материалы и методы. Хронические эксперименты проводили на белых беспородных крысах обоего пола массой 180 – 220 г. Животные содержались в условиях вивария на стандартном рационе при свободном доступе к воде. Контрольные и опытные группы включали по десять животных каждая. Было проведено 6 серий экспериментов (2 контрольных и 4 опытных). Исследуемые препараты вводили подкожно в дозах 0,05 мг/кг и 0,1 мг/кг на фоне внутрижелудочного введения водной нагрузки в объеме 3 % от массы тела животного. Перед введением опытным животным экспериментальные средства разводили стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида: объем вводимого препарата составлял всегда 0,2 мл/кг. Контрольные крысы получали аналогичное количество раствора натрия хлорида подкожно и идентичную водную нагрузку внутрижелудочно. После всех манипуляций животных помещали в обменные клетки для сбора мочи на 24 ч. У полученных проб мочи определялся объем, концентрация натрия, калия (методом пламенной фотометрии) и креатинина (колориметрическим методом).

Результаты и их обсуждение. При подкожном введении марганцевого производного гумусовых кислот в дозе 0,05 мг/кг одновременно с внутрижелудочной 3 % водной нагрузкой отмечалось достоверное возрастание диуреза (в 1,6 раза), натрийуреза (в 1,7 раза), калийуреза (в 1,4 раза) и креатининуреза (в 1,3 раза) в опытной группе относительно водного контроля. Таким образом, препарат в данной дозе увеличивает диурез путем стимуляции клубочковой фильтрации и угнетения канальцевой реабсорбции. Марганцевое производное гумусовых кислот, введенное подкожно в дозе 0,1 мг/кг опытным животным, стимулировало рост показателей почечной экскреции: диуреза (в 1,3 раза), калийуреза (в 1,3 раза) и креатининуреза (в 1,5 раза) в опытной группе животных относительного водного контроля. Следовательно, препарат в данной дозе увеличивает диурез преимущественно за счет сосудистого компонента. В тоже время цинковое производное гумусовых кислот в дозе 0,05 мг/кг значительно повышало все исследуемые параметры выделительной функции почек: диурез (в 3,3 раза), натрийурез (в 2,9 раза), калийурез (в 1,8 раза) и креатининурез (в 1,8 раза) относительно водного контроля путем повышения клубочковой фильтрации и снижения канальцевой реабсорбции. Введение цинкового производного гумусовых кислот в дозе 0,1 мг/кг опытным животным вызывало достоверный рост показателей выделительной функции почек: диуреза (в 3,3 раза), натрийуреза (в 2,6 раза), калийуреза (в 1,9 раза) и креатининуреза (в 1,5 раза), как за счет повышения клубочковой фильтрации, так и за счет снижения канальцевой реабсорбции.

Выводы. 1. Подкожное введение животным марганцевого производного гумусовых кислот в дозе 0,05 мг/кг приводит к росту диуреза за счет клубочкового и канальцевого компонента, а в дозе 0,1 мг/кг — к умеренному увеличению диуреза преимущественно за счет клубочкового компонента. 2. Подкожная инъекция крысам цинкового производного гумусовых кислот в дозах 0,05 мг/кг и 0,1 мг/кг способствует интенсивному росту всех исследуемых параметров выделительной функции почек путем стимуляции клубочковой фильтрации и снижения канальцевой реабсорбции.

Новый подход к фармакотерапии почечной недостаточности в сочетании с гравитационной терапией

Зайцева Е. Н., Дубищев А. В.

Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, 13zen31@mail.ru

Актуальность. Повышение эффективности фармакотерапии ПН является одной из актуальных проблем фармакологии и нефрологии. В мире неуклонно растет заболеваемость почечной недостаточностью (ПН). Продолжает оставаться высокой смертность от острой и хронической нефропатии. Причины, прежде всего, в неуклонном прогрессировании заболевания, преимущественно симптоматическом характере медикаментозного лечения и сопутствующей ишемии почек, снижающей чувствительность органа к лекарственным препаратам. Физиотерапевтические, в частности гравитационные воздействия (ГВ), могут положительно влиять на органный кровоток, изменяя фармакологический эффект препаратов.

Целью настоящего исследования явился поиск и обоснование оптимальных комбинаций фармакологических средств и ГВ при экспериментальной ПН.

Материалы и методы. Опыты выполнены на мелких лабораторных животных: интактных, а также с ишемической острой ПН и аутоиммунной хронической ПН.

Результаты и их обсуждение. Экспериментальным путем были выявлены новые фармакологические средства, отличающиеся способностью одновременно увеличивать клубочковую фильтрацию и угнетать канальцевую реабсорбцию: фитопрепараты и препараты пелоидов, а также только снижать канальцевую реабсорбцию: селективный блокатор 5-HT_3-рецепторов РУ-63 и рутин.

Доказано, что оптимальным является режим ГВ 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного, стимулирующий экскреторную функцию почек, как за счет клубочкового, так и за счет канальцевого компонента, путем повышения средней скорости кровотока по стволу почечной артерии, а также возрастания скорости клубочковой фильтрации и поддержания ее на высоком уровне в течение 24 ч. Установлено, что ГВ в отобранном режиме усиливает мочегонное действие диуретических средств. Синергизм препаратов и ГВ возрастает в ряду: фуросемид < ацетазоламид < комбинированный препарат гидрохлоротиазида и триамтерена < гидрохлоротиазид < аминофиллин. На основании результатов биохимических, ультразвуковых и морфологических исследований установлено повышение эффективности фармакологических средств при лечении экспериментальной ишемической острой ПН в ряду: гумат магния < гумат магния + ГВ < гидрохлоротиазид < рутин < рутин + ГВ < гидрохлоротиазид + ГВ < < изолированное ГВ < РУ-63 < РУ-63 + ГВ. Установлено, что в основе канальцевого механизма стимуляции диуреза отобранными фармакологическими средствами и ГВ лежит снижение транспортных процессов. Эффективность фармакологического воздействия на транспортные процессы возрастает в ряду: гидрохлоротиазид < рутин < РУ-63. ГВ усиливает влияние РУ-63 на клеточный транспорт, рутина — на межклеточный транспорт. На основании результатов биохимических, ультразвуко-

вых и морфологических исследований установлено повышение эффективности иммуносупрессивной терапии при лечении экспериментальной аутоиммунной хронической ПН в ряду: изолированное ГВ < иммуносупрессивная терапия < иммуносупрессивная терапия + ГВ.

Выводы. 1. Сочетанное применение фармакологических средств и ГВ 3g, стимулирующего экскреторную функцию почек и клубочковую фильтрацию, повышает эффективность фармакотерапии ишемической острой ПН диуретиками. Комбинация блокатора серотониновых $5HT_3$-рецепторов РУ-63 и ГВ 3g оказалась наиболее эффективной. 2. Сочетанное применение иммуносупрессоров и ГВ 3g повышает эффективность и снижает токсичность фармакотерапии аутоиммунной хронической ПН.

Противовоспалительные и антиревматоидные свойства комплекса метионина с литием в эксперименте

Залялютдинова Л. Н., Ульянина Л. Р., Гараев Р. С.

Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, imanaev@mail.ru

Актуальность. Многие Современные лекарственные средства, применяемые для терапии хронических воспалительных заболеваний, обладают рядом негативных побочных эффектов, что ограничивает их длительное применение. Поэтому поиск новых противовоспалительных средств оригинальной химической структуры, имеющих хорошую эффективность и переносимость при длительном применении, является актуальным.

Цель. Оценить противовоспалительное и антиревматоидное действие лития метионината в эксперименте.

Материалы и методы. Противовоспалительное действие комплекса метионина с литием (Li-L-Met) изучали на модели «каррагениновый отек лапки у крыс» и на модели «адъювантный артрит у крыс» с использованием плетизмометра марки «Ub Ugo Basile 37140» (Италия).

Острую воспалительную реакцию моделировали у крыс субплантарным введением в лапку 1 % раствора каррагенина (Sigma, США), водные растворы Li-L-Met (в дозах от 0,01 до 0,1 от $ЛД_{50}$) и препаратов сравнения вводили внутрибрюшинно (в/б) или внутрижелудочном (в/ж) за 1 час до введения каррагенина. В качестве препаратов сравнения использовали: диклофенак (Новартис, Швейцария) в дозе 8 мг/кг, индометацин в дозе 5 мг/кг. Хроническое воспаление моделировали субплантарным введением в лапку крысы адъюванта Фрейнда (Sigma, США). Оценку влияния Li-L-Met (100 мг/кг) на течение адъювантного артрита проводили в сравнении с диклофенаком (8 мг/кг) на 32 крысах линии Wistar при лечебно-профилактической схеме введения и с метотрексатом (1 мг/кг/нед) на 32 крысах линии Wistar при лечебной схеме введения. В динамике наблюдали за общим состоянием, изменением массы тела и выживаемостью животных. При сравнении с метотрексатом проводили компьютерную рентгеновскую томографию суставов крыс аппаратом КРТ «ОКО». В конце опыта у крыс общий и биохимический анализы крови осуществляли на гематологическом анализаторе «Medonic» (Швеция) и биохимическом анализаторе «БиАн» (Россия). Результаты обрабатывали статистически.

Результаты и их обсуждение. Показано, что на модели каррагениновый отек лапки у крыс Li-L-Met при в/ж и в/б применении оказывает противовоспалительное действие, уступая по силе торможения отека классическим НПВС диклофенаку и индометацину, но превосходя метионин. На модели адъювантного артрита у крыс соединение при использовании лечебно-профилактической схемы введения, оказывает противовоспалительное действие, сопоставимое с диклофенаком, достоверно подавляя отек в динамике на 26 – 39 % %, но в отличие от НПВС, эффект которого уменьшается после отмены, эффект Li-L-Met сохраняется в течение 8 недель после его отмены. При лечебной схеме применения крысам с адъювантным артритом Li-L-Met по противовоспалительной активности сопоставим с метотрексатом, достоверно подавляя отек в динамике на 19 – 46 % %, но эффект развивается на неделю раньше, чем у базисного средства. Также как и метотрексат соединение замедляет прогрессирование вторичного иммунного воспаления, судя по результатам компьютерной рентгеновской томографии на 135 день эксперимента, корригирует показатели крови и в отличие от препарата сравнения защищает животных от гибели и устраняет депрессию, возникающую у экспериментальных животных с моделированным артритом.

Вывод. Комплекс L-метионина с литием оказывает антиревматоидное действие, имеет преимущество перед диклофенаком и антиметаболитом метотрексатом по отсутствию токсического действия на организм экспериментальных животных и защите их от гибели.

Противотревожное и антидепрессивное действие тиоктовой кислоты у пациентов с ревматоидным артритом

Залялютдинова Л. Н., Гайнетдинова А. Н., Абдулганиева Д. И., Ульянина Л. Р.

Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, imanaev@mail.ru

Актуальность. Длительное течение хронических заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), может сопровождаться существенными расстройствами тревожно-депрессивного спектра пациентов. Ранее нами было показано, что отечественная тиоктовая (липоевая) кислота устраняет тревогу и депрессию у животных с моделированным артритом и ее включение в комбинированную терапию пациентов с РА способствует положительной динамике воспалительного процесса, судя по уменьшению показателя DAS28.

Цель. Оценить влияние комбинированного применения метотрексата и тиоктовой кислоты в сравнении с метотрексатом и мелоксикамом на психо-эмоциональное состояние пациентов с РА.

Материалы и методы. Клиническое рандомизированное, простое, слепое исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанского ГМУ. Критериями включения в исследование служили установленный диагноз РА (ACR/EULAR 2013); подписанное информированное согласие; сопутствующая патология печени (стеатоз); неизменная терапия в течение 6 месяцев сопутствующих заболеваний; стабильная доза метотрексата в течение трех месяцев. 60 пациентов с РА были разделены на две группы. Первая группа принимала метотрексат в средней дозе 10 мг в неделю и тиоктовую кислоту в суточной дозе 150 мг (50 мг 3 раза в день) ежедневно в таблетках в течение месяца. Вторая — метотрексат в той же дозе и мелоксикам в средней дневной дозе 9,5мг (1 – 2 таблетки) ежедневно в течение месяца.

До и после месячного курса терапии было проведено клиническое обследование пациентов. Исходно по клинической характеристике пациенты обеих групп статистически не отличались. Психоэмоциональное состояние определяли до и после проведенной терапии путем оценки тревожности по шкале самооценки личностной тревоги (ЛТ) и реактивной тревоги (РТ) Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина. Для оценки наличия депрессии использовали шкалу оценки депрессии Бека. Результаты обрабатывали статистически с использованием пакета Statistica 6.0 (StatsoftInc., 2007). Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$. Конфликт интересов отсутствует.

Результаты и их обсуждение. Через месяц терапии в группе пациентов, принимавших метотрексат и тиоктовую кислоту, было выявлено достоверное снижение уровня РТ в 2,28 раза по сравнению с исходными данными (с 58,5 ± 11.2 до 25,6 ± 3,5 баллов) ($p < 0,05$) при отсутствии статистически значимых изменений показателя личностной тревожности. Выраженность депрессии у пациентов данной группы уменьшилась со средней либо выраженной до умеренной (с 26,0 ± 2,7 до 19,2 ± 2,1 баллов). В группе пациентов, принимавших метотрексат и мелоксикам, после месячного курса терапии изменения уровня РТ не наблюдалось, выраженная депрессия сохранялась у 86,7 % пациентов.

Таким образом, тиоктовая кислота оказывает благоприятное воздействие на психоэмоциональное состояние пациентов с ревматоидным артритом.

Вывод. Включение тиоктовой кислоты в терапию пациентов с ревматоидным артритом способствует уменьшению у них выраженности реактивной тревожности и депрессии.

Экспериментальное обоснование фармакологического сопровождения адаптивных процессов организма при десинхронозах

[1,2]Замощина Т. А., [1]Гостюхина А. А., [1]Зайцев К. В., [1]Дель О. А., [2]Светлик М. В., [1]Жукова О. Б.

[1]Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России, Северск; [2]Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, exper@med.tomsk.ru

Актуальность. Известно, что десинхроноз и физическая нагрузка до состояния утомления являются мощными стрессирующими факторами для организма. В настоящее время разработаны способы и средства, ускоряющие процессы перестройки и восстановления нормальной жизнедеятельности в подобных ситуациях. Однако поиск новых направлений решения данной проблемы продолжает оставаться актуальным. В этом плане перспективным средством является этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) — известное фармакологическое средство с широким спектром действия и показаниями к применению.

Целью данного исследования явилось изучение влияния ЭМГПС на динамику работоспособности и на уровень лактата в сыворотке крови крыс после световой или темновой депривации.

Материалы и методы. Исследование выполнено в весеннее время года (март 2017 г.) на 70 половозрелых крысах-самцах породы «Wistar». Животные были разделены на 7 групп. Для индукции экспериментального десинхроноза животные опытных групп в течение 10 суток содержались на искусственном ярком освещении (150 LX) либо полном затемнении (2 – 3 LX). Моделью физического переутомления выбрана методика принудительного плавания крыс до полного утомления в собственной модификации. Препарат вводили внутримышечно в дозе 10 мг/кг в виде 0,5 % раствора для инъекций в объеме 0,5 мл на 100 г массы животного после формирования десинхроноза и отмены депривации с 1 по 5 день плавательного теста за 30 мин до его предъявления. Контрольным животным в аналогичных условиях вводили физиологический раствор. В конце эксперимента у всех групп животных оценивали поведенческую активность в «открытом поле» В сыворотки крови крыс определяли уровень лактата стандартным методом.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что препарат на фоне обоих десинхронозов продемонстрировал себя как стрессопротектор и актопротектор одинаково эффективно. Он пролонгировал состояние тренированности и резистентности к физической нагрузке, сохраняя работоспособность в плавательном тесте на высоком уровне. При этом уровень лактата не изменялся. Более того, препарат предупреждал подъем лактата при световой депривации. Очевидно, активируя энергетику клетки и утилизацию лактата, ЭМГПС быстро восстанавливал метаболизм в мышечной, нервной и других тканях, и нормализовал как аэробные, так и анаэробные процессы в них. При этом психофизиологическое состояние животных не изменялось.

Выводы. ЭМГПС повышал работоспособность крыс в плавательном тесте, как в естественных условиях освещения, так и при световых десинхронозах и способствовал формированию перекрестной адаптации к физической нагрузке. ЭМГПС не изменял содержание лактата в крови крыс после физической нагрузки в естественных условиях освещения и при световых десинхронозах и предупреждал его подъем в условиях световой депривации. ЭМГПС не изменял психофизиологическое состояние животных при изучаемых нагрузках.

Оценка изменений плотности костной ткани у крыс при стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете

Замыцкий Я. М., Гудырев О. С., Покровский М. В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, zam.doc81@mail.ru

Актуальность. В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом (СД), проблема остеопороза у данной категории больных на сегодняшний день является крайне актуальной. Известно, что у пациентов с СД, как у женщин, так и мужчин, отмечается снижение минеральной плотности костей, следствием чего является высокий риск возникновения переломов. Механизмы, лежащие в основе поражения костной ткани при СД, достаточно хорошо освещены как в зарубежной, так и в отечественной литературе. Однако, остается нерешенным вопрос о выборе тактики эффективной медикаментозной коррекции данного вида нарушения. Денситометрия является одним из методов оценки состояния метаболизма костной ткани. Использование данного метода исследования может помочь в получении новых знаний относительного перспектив фармакотерапии остеопороза при СД.

Цель. Определить наличие изменений плотности костной ткани у крыс при экспериментальном стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 52 самках крыс линии Wistar массой 200 – 250 г. Для моделирования СД осуществляли однократное введение крысам стрептозотоцина («Sigma», США) в дозе 45 мг/кг в 0,1 М цитратном буфере натощак в хвостовую вену. В группу экспериментальных животных были отобраны 16 особей со стабильным повышением уровня глюкозы в крови выше 20 ммоль/л. Группу контроля составляли 36 интактных животных. Изучение плотности костной ткани проводили через 6 недель после моделирования СД при помощи мультиспектральной системы визуализации In-Vivo MS FX PRO производства компании Bruker с программным модулем денситометрии. Анализу подвергались три участка бедренной кости: дистальный и проксимальный метафизы и диафиз. Учитывались следующие показатели: «Bone column density» (BCD) — характеризует степень затухания рентгеновского излучения при прохождении через столб длинной трубчатой кости; «Bone density» (BD) — показатель, производный от первого, с поправкой на глубину ткани; «Bone Surface Density» (BSD) — плотность поверхности костной ткани в изучаемой локализации. Первичные результаты подвергали статистической обработке в MS Excel с расчетом в группах средних значений и стандартных ошибок; достоверность отличий определяли по *t*-тесту Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Обнаружили статистически значимое снижение изучаемых показателей плотности костной ткани у крыс с СД по сравнению с интактными животными, кроме того, изучаемые показатели варьировали в зависимости от области исследования. Так, значения показателя BCD составили у интактных крыс: в проксимальном метафизе — 2,818 ± 0,014/см, в диафизе — 3,145 ± 0,022/см, в дистальном метафизе — 3,213 ± 0,025/см. В то же время значения данного показателя у крыс с СД равнялись 2,698 ± 0,019/см, 2,835 ± 0,041/см и 2,778 ± 0,046/см соответственно ($p < 0,001$). Показатель BD имел следующие значения у интактных животных: в проксимальном метафизе — 2,653 ± 0,013 г/см^3, в диафизе — 2,943 ± 0,028 г/см^3, в дистальном метафизе — 3,025 ± 0,023 г/см^3. У животных с СД наблюдалось достоверное снижение данного показателя до 2,540 ± 0,017 г/см^3, 2,668 ± 0,038 г/см^3 и 2,615 ± 0,044 г/см^3 соответственно ($p < 0,001$). Значения показателя BSD составили у интактных крыс: в проксимальном метафизе — 0,550 ± 0,006 г/см^2, в диафизе — 0,578 ± 0,004 г/см^2, в дистальном метафизе — 0,571 ± ± 0,006 г/см^2. В то же время значения данного показателя у крыс с СД равнялись 0,531 ± 0,006 г/см^2 ($p = 0,043$), 0,512 ± 0,015 г/см^2 и 0,471 ± 0,031 г/см^2 соответственно ($p < 0,001$).

Выводы. Полученные результаты демонстрируют достоверное снижение плотности костной ткани в изученных локализациях у крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД и позволяют заключить, что витальная денситометрия является ценным инструментом в исследовании нарушений костной тка-

ни при данном заболевании и перспектив фармакологической коррекции остеопороза при СД.

Оценка метаболических и противовоспалительных эффектов иммуномодуляторов трекрезана и полиоксидония при экспериментальном простатите и гиперплазии предстательной железы у крыс

[1]Зарубина И. В., [1,2]Мокренко Е. В., [1]Шабанов П. Д.

[1]Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург; [2]Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) представляет собой наиболее распространенное урологическое заболевание мужчин старшего возраста. Причиной развития ДГПЖ рассматривают возрастное изменение уровня половых гормонов на фоне инволюции иммунной системы, а также дисфункцию α_1-адренорецепторов железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала. Стойкий спазм гладких мышц этих структур приводит к нарушению кровообращения и ишемии (гипоксии) тканей. Частым осложнением ДГПЖ является простатит, который может развиваться как на фоне хронического воспаления, так и в ранее непораженной воспалительным процессом железе.

Целью исследования было изучение влияния иммуномодуляторов полиоксидония (0,75 мг/кг) и трекрезана (25 мг/кг) в сравнении с α_1-адреноблокатором доксазозином (0,5 мг/кг) на показатели иммунитета, метаболизма и структурные изменения предстательной железы при ее доброкачественной гиперплазии и осложнении воспалением у животных.

Методы. ДГПЖ вызывали внутрибрюшинным введением крысам сульпирида (эглонил, Франция) в дозе 40 мг/кг/сут в течение 25 дней. Метод основан на способности сульпирида при его длительном применении увеличивать содержание пролактина. Вызванная сульпиридом гиперпролактинемия сопровождается увеличением у крыс латеральных долей предстательной железы, которые в первую очередь подвержены данной патологии. Осложнение гиперплазии предстательной железы острым воспалением у крыс моделировали на 25-й день от начала эксперимента с помощью однократного введения в латеральные доли простаты 0,05 % раствора формальдегида в конечном объеме 0,01 мл (по 0,005 мл в каждую из латеральных долей). Объем предстательной железы определяли по формуле: $V = (a \cdot в \cdot c)/2$, где V — объем простаты в см^3, a, $в$, c — продольный, поперечный и переднезадний размеры железы в см.

Результаты. При экспериментальном простатите, вызванном введением формальдегида в ткань предстательной железы на фоне ее гиперплазии, индуцированной сулпиридом, трекрезан и полиоксидоний при курсовом применении (5 дней) выявили противовоспалительный эффект, заключающийся в улучшении морфологии предстательной железы и повышении показателей фагоцитоза и Т-клеточного иммунитета. Доксазозин не проявлял противовоспалительного эффекта, но на 18 % уменьшал объем предстательной железы (трекрезан на 21 %, полиоксидоний на 31 %). Без воспаления у крыс с гиперплазией предстательной железы доксазозин уменьшал ее объем на 26 %, трекрезан на 33 %, полиоксидоний на 44 %. На фоне действия полиоксидония и трекрезана, в отличие от действия доксазозина, у животных с гиперплазией предстательной железы и ее осложнением воспалением в ткани железы снижалось количество и размеры сосочков эпителия железок, криброзных структур, амилоидных телец и уменьшалась выраженность воспалительной реакции в железе. Метаболическое действие всех препаратов заключалось в снижении в ткани железы содержания гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и увеличении активности супероксиддисмутазы, каталазы и содержанию восстановленного глутатиона.

Заключение. Сделан вывод, что у крыс с ДГПЖ, осложненной воспалением, трекрезан оказывает более выраженное метаболическое и противовоспалительное действие, чем полиоксидоний и доксазозин.

Экспериментальное обоснование применения наночастиц серебра для повышения эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза

[1]Захаров А. В., [2]Хохлов А. Л., [3]Эргешов А. Э.

[1]Областная клиническая туберкулёзная больница Ярославской области; [2]Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль; [3]Центральный НИИ туберкулёза, Москва

Актуальность. По данным ВОЗ ежегодно в мире от туберкулёза умирает 1,4 миллионов человек. Несмотря на некоторые позитивные тенденции в эпидемиологии туберкулёза в России, прогнозируемый неблагоприятный сценарий связан с ростом лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя и ВИЧ-инфекции. Доля множественной ЛУ (МЛУ) среди хроников достигает 80 % и выше, среди впервые выявленных — более 30 %. Эффективность лечения больных с МЛУ возбудителя составляет не более 30 – 35 %.

Цель. Экспериментальная оценка эффективности применения в лечении лекарственно-устойчивого туберкулёза наночастиц серебра.

Материалы и методы. Наночастицы серебра с размером 5 – 65 нм получали электрохимическим методом. *In vitro* на 108 клинических изолятах с МЛУ-МБТ (в т.ч. ЛУ к изониазиду) оценивалась подавляющая активность изолированных наночастиц и отдельно в сочетании их с изониазидом. Определяли минимальную подавляющую (МПК) и минимальную бактерицидную (МБК) концентрации. Характер повреждающего действия МБТ оценивали с помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ). Химиотерапевтическая эффективность *in vivo* изучали на модели экспериментального туберкулёза у 68 белых мышей-самцов имбредной линии BALB/c.

Результаты и их обсуждение. При использовании наночастиц в монорежиме бактерицидное действие наблюдалось в 41,7 % ± 0,56, бактериостатическое — в 31,8 % ± 0,55. При сочетанном применении наночастиц с изониазидом (нанокомпозит) аналогичные показатели составили 60,5 % ± 0,55 ($p < 0,05$) и 25,3 % ± 0,55. МПК наночастиц составила 5 мкг/мл, в сочетании с изониазидом — 2,5 мкг/мл. МБК наночастиц была зафиксирована на уровне 10 мкг/мл, в сочетании с изониазидом — 5 мкг/мл. В исследовании A. Banu, V. Rathod (2013) МПК наночастиц серебра для ЛУ штаммов МБТ находилась в диапазоне 6,25 – 12,5 мкг/мл. По данным атомно-силовой микроскопии воздействие наночастиц серебра в сочетании с изониазидом приводило к продольному вдавлению клеточной оболочки МБТ. Большинство авторов объясняют биоцидный эффект наночастиц серебра их связыванием с мембранно-ассоциированными белками и липидной стромой мембран бактериальных клеток. Наибольшая химиотерапевтическая эффективность в лечении экспериментального ЛУ туберкулёза наблюдалась при использовании нанокомпозита. Индекс выживаемости особей, получавших нанокомпозит, составил 90 %, при монотерапии наночастицами — 35 %, изониазидом — 40 %. Индекс высеваемости из лёгких при лечении нанокомпозитом составил 1,15 ± 0,67 ус.ед., изониазидом — 2,3 ± 0,67, наночастицами — 2,75 ± 0,44, в группе не леченых животных — 3,6 ± 0,52. Гистологические исследования органов-мишеней подтверждают приоритет в лечении экспериментального ЛУ туберкулёза нанокомпозита.

Выводы. 1) Результаты экспериментов *in vitro* и данные АСМ доказывают повреждающее действие наночастиц серебра на ЛУ возбудителя туберкулёза. 2) Использование наночастиц в сочетании с изониазидом, к которому имелась ЛУ возбудителя, повышает бактерицидное действие на 18,8 % ($p < 0,05$). Таким образом, наночастицы серебра повышают потенциал скомпрометированного по устойчивости изониазида по преодолению резистентности. 3) МПК и МБК наночастиц в монорежиме составили 5 мкг/мл и 10 мкг/мл, в сочетании с изониазидом — 2,5 мкг/мл и 5 мкг/мл соответственно. 4) Прирост индекса выживаемости на модели МЛУ туберкулёза при использовании нанокомпозита составил 50 % в сравнении с монотерапией изониазидом и 55 % — монотерапией наночастицами. 5) Полученные результаты позволяют рассматривать наночастицы серебра в качестве адъюванта химиотерапии ЛУ туберкулёза.

Мишень-ориентированная разработка нового противоглаукомного лекарственного средства — ингибитора карбоангидразы II

Звонарева Ж. С., Корсаков М. К., Красавин М. Ю., Раков А. А., Хохлов А. Л.

Центр трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Ярославль, mkkors@mail.ru

Глаукома стоит на третьем месте в мире среди заболеваний, вызывающих слепоту. При этом заболеваемость в Российской Федерации в 1,5 раза превышает среднеевропейский показатель. Высокая социальная значимость заболевания обусловлена постоянно увеличивающейся распространенностью, особенно среди старших возрастных категорий населения. Одним из механизмов принудительного снижения внутриглазного давления (ВГД) при лечении глаукомы является ингибирование карбоангидразы II мицелярного тела. Это приводит к уменьшению образования ионов гидрокарбоната с последующим снижением транспорта ионов натрия через мембрану и снижению секреции внутриглазной жидкости.

Целью данной работы была разработка серии новых потентных селективных ингибиторов карбоангидразы II. На основе данных о расположении гидрофильных и гидрофобных фрагментов активного центра карбоангидраз методом молекулярного докинга были спрогнозированы структуры биядерных азолсодержащих сульфонамидных производных с потенциальной ингибирующей активностью и разработаны способы их синтеза.

Оценку ингибирующей активности и изоформной селективности соединений по отношению к карбоангидразам I, II, IV и XII проводили с помощью верифицированного протокола на основе фотофизического метода «остановленного потока». В ходе *in vitro* скрининга была выявлена хит-серия высокоселективных ингибиторов карбоангидразы II. Например, было показано, что соединение — лидер Оксазопт обладает высокой селективностью ингибирования карбоангидразы II (Ki(КАI) = 96,3, Ki(КАII) = 0,05, Ki(КАIX)=23,1, Ki(КАXII) = 8,5) и пикомолярной активностью, значительно превосходящей потентность Дорзоломида и Бринзоламида Ki(Оксазопт-КАII) = = 0,05, Ki(Дорзоломид — КАII) = 9,00, Ki(Бринзоламид — КАII) = 3,00).

Соединения хит-серии были протестированы на модели глазной гипертензии кроликов, инициированной инъекцией 5 % гипертонического солевого раствора в стекловидное тело глаза предварительно анестезированных кроликов. Исследуемые соединения в апирогенном растворе закапывали в один глаз сразу после инъекции солевого раствора. Во второй глаз закапывали пустой апирогенный растворитель. ВГД измеряли тонометром перед и после (60, 120 и 240 мин) инъекции солевого раствора. Гипотензивная активность соединений рассчитывалась по разнице офтальмотонуса двух глаз кролика. В качестве препарата сравнения использовался Дорзоламид 2 % раствор.

В результате исследования активности хит-серии установлено, что соединение Оксазопт по сравнению с Дорзоламидом показало соизмеримую гипотензивную активность в точке 60 мин, большую в точке 120 мин и сохранение значительной активности в точке 240 мин при полном исчезновении эффекта у препарата сравнения.

Острая токсичность вещества Оксазопт была изучена на мышах-самках. Препарат вводили в 1 % крахмальном геле в виде суспензии. При внутрижелудочном введении в дозах до 3000 мг/кг мышам летальности не было. При внутрибрюшинном введении в дозе 1000 мг/кг по всем наблюдаемым параметрам животные опытной группы практически не отличались от контрольных в течение всего периода наблюдения. При внутрибрюшинном введении дозы 2000 мг/кг гибель мышей (2 из 6) наступала на 1 – 2 сутки после введения. При внутрибрюшинном введении в дозе 3000 мг/кг мыши погибли (6 из 6) в первые-вторые сутки после введения. ЛД50 у мышей-самок при внутрибрюшинном введении Оксазопта — 2149 ± 333 мг/кг.

В результате работы путем структурно-ориентированной дизайна создан ряд селективных ингибиторов карбоангидразы II и перспективный кандидат для разработки инновационного противоглаукомного лекарственного средства.

Создание клатратного комплекса β-циклодекстрина с производным роданина

[1,2]Земляной Р. А., [1,2]Еримбетов К. Т., [1]Бондаренко Е. В., [1]Гончарова А. Я., [1]Фрог Е. С.

[1]ООО «Научно-исследовательский центр «Парк активных молекул», Обнинск, biomed@pam-alliance.ru;
[2] Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал Федерального научного центра животноводства — ВИЖ имени академика Л. К. Эрнста, Боровск

В последние годы активно исследуется класс соединений, содержащий в молекулярной структуре тиазольную группу. Это вызвано, во-первых, исключительной ролью, которую играют в биоэнергетике организма вещества, полученные на их основе, и во-вторых, разнообразием видов физиологической активности этих соединений: противовоспалительная, противоопухолевая, противовирусная и др. Среди тиазоловых соединений интересными в плане изучения строения и реакционной способности являются роданины (2-тиоксотиазолидин-4-оны). В соответствии с данными научной литературы, роданинам характерна множественность проявляемого биологического действия, и они являются перспективными молекулами для разработки лекарственных средств медицинского и ветеринарного применения и биологических активных добавок к пище.

Одним из наиболее репрезентативных соединений из класса роданинов является 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-он. Согласно литературным источникам 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3тиазолидин-4-он является ингибитором киназы гликогенсинтазы 3β (GSK3β). Этот фермент является ключевым в регуляции усвоения глюкозы и ее конверсии в гликоген. Киназа гликогенсинтаза 3β регулирует около 50 белков и имеет различную локализацию (цитозольную, внутриядерную). Имеются работы, свидетельствующие о том, что локализующиеся в ядре клетки белки GSK3β фосфолирируют различные ядерные рецепторы, приводя к их инактивации. Фосфолирируя эстрогеновые, глюкортикоидные и андрогеновые рецепторы, фермент GSK3β инактивирует их. Ингибирование GSK3β позволяет увеличить пул рецепторов стероидных гормонов, готовых к активации агонистами. За счет повышения активности действия собственных половых гормонов (андрогенов) возможно получение анаболического эффекта при применении 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она.

Несмотря на явную физиологическую и фармакологическую перспективность, в настоящее время указанное соединение остается малоизученным, возможно из-за нерастворимости в воде. В связи с этим, для создания более биодоступной формы актуальной является разработка на основе 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3 тиазолидин-4-она клатратного комплекса с β-циклодекстрином и исследование его физико-химических свойств.

Синтезирован и изучен новый клатратный комплекс 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3тиазолидин-4-она с β-циклодекстрином при массовом соотношении 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3тиазолидин-4-она : β-циклодекстрин от 1:5 до 1:10. Созданные механохимическим методом синтеза клатратные комплексы имели кристаллическую форму в виде наночастиц размером менее 100 нм. Получены данные по растворимости в воде синтезированных клатратных комплексов и их спектрофотометрии в УФ и ИК области.

В результате изучения фармакокинетики клатратного комплекса на собаках при его пероральном введении было установлено, что композиции 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3тиазолидин-4-она с β-циклодекстрином в соотношениях 1:10 и 1:5 по уровню биодоступности превышают значение аналогичного параметра исходного соединения в 6 и 6,6 раз, соответственно.

Потенцирующее действие гипотермии на эффективность веществ, воздействующих посредством P2-рецепторов

Зиганшин А. У., Хайруллин А. Е., Габдрахманов А. И., Бедова Д. В., Гришин С. Н.

Казанский государственный медицинский университет, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, auziganshin@gmail.com

Актуальность. P2-рецепторы широко распространены в тканях человека и животных, в том числе в скелетной мускула-

туре. Известно, что АТФ, выделяясь в нервно-мышечном синапсе вместе с основным медиатором ацетилхолином, ингибирует выброс медиатора посредством пресинаптических P2Y-рецепторов по принципу отрицательной обратной связи. Ранее в нашей лаборатории было установлено повышение эффективности действия АТФ при низкой температуре на гладкой мускулатуре грызунов (Ziganshin, et al., 2002). В последующем, аналогичное действие было выявлено в скелетной мускулатуре озерной лягушки (Ziganshin, et al., 2005).

Целью данного исследования было изучить влияние АТФ и выяснить роль P2-рецепторов в регуляции сократительной активности скелетных мышц млекопитающих при сниженной температуре.

Материалы и методы. Исследование проведено на белых крысах-самцах линии Wistar массой 140 – 180 г. Животных погружали в наркоз, вводя внутрибрюшинно этаминал натрия в дозе 40 мг/кг, обескровливали и выделяли на задних конечностях *m*.soleus (камбаловидную мышцу, КМ). Мышцы фиксировали вертикально, присоединяя один конец к датчику механической активности, и погружали в термостатируемые ванночки объемом 10 мл, заполненные раствором Кребса. После периода адаптации проводили электрическую стимуляцию (ЭС) мышцы через культю нерва прямоугольными импульсами частотой 0,1 Гц, длиной 0,5 мс, амплитудой 10 В. В другой серии экспериментов стимулирование мышц проводили карбахолином в субмаксимальной концентрации. Сила сокращений регистрировалась изометрическим датчиком механической активности. Сокращения мышц оценивали в присутствии АТФ (агонист P2-рецепторов), аденозина (агонист аденозиновых рецепторов), сурамина (антагонист P2-рецепторов) и 8-пара-сульфофенилтеофиллина (8-SPT, антагонист аденозиновых рецепторов), все вещества использовались в концентрации 100 мкМ. Оценивали сократительные ответы при физиологической температуре (37°С), а затем при 34, 30, 26, 22, 18 и 14 °С.

Результаты и их обсуждение. Снижение температуры среды приводило к повышению амплитуды сокращений КМ крыс, вызванных как ЭС, так и карбахолином. При 14 °С происходило повышение амплитуды сокращений КМ более чем на 50 % от таковой при 37 °С. Присутствие в среде 8-SPT никак не влияло на сократительную активность КМ при всех температурах, тогда как добавление сурамина полностью отменяло вызванное гипотермией повышение сокращений КМ, вызванных как ЭС, так и карбахолином. При 37 °С добавление в среду инкубации АТФ снижает амплитуду сокращений КМ, вызванных ЭС, на 34 % по сравнению с контрольными значениями. Снижение температуры приводит к постепенному нивелированию ингибиторного эффекта АТФ, который полностью исчезает при 14 °С. В противоположность этому, АТФ не влиял существенно на сокращения КМ, вызванные карбахолином, при 37 °С, но при снижении температуры приводил к повышению амплитуды сокращений КМ, которое при 14 °С достигало 150 % от соответствующих контрольных значений. Добавление сурамина, но не 8-SPT, полностью предупреждало действие АТФ при ЭС- и карбахолин-вызванных сокращениях при всех температурах. Аденозин ингибировал ЭС-вызванные сокращения КМ при 37 °С, и его действие существенно не изменялось при гипотермии. Аденозин достоверно не влиял на сокращения КМ, вызванные карбахолином при всех исследованных температурах.

Выводы. АТФ способен оказывать различное действие на сократимость КМ крысы в зависимости от способа стимуляции мышцы и температуры. Ингибирующее влияние АТФ на ЭС-вызванные сокращения КМ постепенно исчезают при гипотермии, тогда как при стимуляции мышцы карбахолином со снижением температуры нарастает потенцирующее действие АТФ. Очевидно, что эти эффекты АТФ опосредуются P2-рецепторами, так как сурамин полностью предупреждает их.

Влияние глипролинов на биохимические проявления стресса

Золкина И. В., Зубова Т. А., Андреева Л. А., Федоров В. Н., Петровская А. Ю.

ЗАО Инновационный научно-производственный центр «Пептоген», Москва

Хроническое воздействие стрессоров на человека всегда отрицательно влияет на состояние и возможности всех его органов и систем, что приводит к снижению качества и продолжительности жизни. Поиск более эффективных и безопасных адаптогенов, повышающих неспецифическую сопротивляемость организма и увеличивающих его устойчивость к чрезвычайно большим нагрузкам является наиважнейшей задачей фармакологии здорового человека.

Адаптогенные свойства, в частности, биохимические проявления стресса изучались у 4 олигопептидов из семейства глипролинов: семакса, селанка, $ПР_{6-9}$ и пролглипрола при остром (о) и хроническом (х) применении. Все препараты вводили интраназально в дозе 0,2 мг/кг. Курсовое применение исследуемых веществ продолжалось 14 суток.

Стресс-синдром моделировали иммобилизацией крыс на спине в течение 24 часов. Исследовали кровь, сердце, мозг. Определяли концентрацию адреналина (АД), норадреналина (НА), дофамина (ДА), 11-окси-корикостероидов (11-ОКС), гистамина (ГТ) и серотонина (СТ). Вычисляли коэффициенты АД/НА — «адреналиновый»; ДА/(АД+НА) — «дофаминовый»; (НА+ДА)/АД — «систолический»; 11-ОКС/АД — «надпочечниковый»; (ДА+ГТ)/(АД+НА+СТ) — «сосудистый»; СТ/ГТ — «серотониновый».

Использование исследуемых гликопролинов препятствовало падению уровня АД и ДА и нарастанию концентрации НА, практически нормализуя их содержание, препятствуя падению значений «адреналинового» и «дофаминового» коэффициентов. В отношении АД более активны были селанк (о) и $ПР_{6-9}$ (х), ДА — проглипрол (о, х) и $ПР_{6-9}$ (о, х), НА в — $ПР_{6-9}$ (х).

В миокарде на фоне использования всех изучаемых препаратов имело место снижение уровня АД и повышение содержания НА и ДА практически до цифр интактного контроля. Нормализация интракардиального уровня КА определяет и восстановление нормальных значений «систолического» коэффициента.

В коре больших полушарий введение исследуемых веществ приводило к восстановлению нарушенных уровней АД, НА и ДА, препятствовало истощению мозгового слоя надпочечников и снижению систолической функции сердца. При использовании семакса (х), селанка (х) и $ПР_{6-9}$ (х) достоверно повышался уровень НА, а проглипрола (о) и $ПР_{6-9}$ (о) — ДА.

Введение исследуемых веществ способствовало восстановлению уровня глюкокортикоидной активности близко к интактному контролю. Семакс (х), селанк (о, х), $ПР_{6-9}$ (х) нормализовали нарушенные стрессом показатели «надпочечникого» коэффициента.

Использование исследуемых препаратов препятствовало грубому изменению тканевого содержания ГТ и СТ при стрессе. Так, во всех исследуемых тканях уровень ГТ и СТ нормализовали семакс (х), селанк (х), проглипрол (о, х), $ПР_{6-9}$ (х). Все исследуемые препараты повышали значения коэффициентов (ДА+ГТ)/(АД+НА+СТ) в крови и СТ/ГТ в головном мозге.

Таким образом, введение этих глипролинов на фоне иммобилизационного стресса у белых крыс предупреждает развитие гормонально-медиаторного дисбаланса как в центральных структурах, так и на периферии. Имеет место нормализация показателей системы катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин), 11-оксикортикостероидов, гистамина и серотонина. При курсовом применении препаратов их защитный эффект усиливался.

Анксиолитическая и нейропротекторная активность регуляторного пептида HLDF-6 на моделях болезни Паркинсона и тревожных расстройств

[1]Золотарев Ю. А., [2]Ковалёв Г. И., [3]Кост Н. В., [1]Дадаян А. К., [1]Козик В. С., [1]Шрам С. И., [2]Васильева Е. В., [4]Богачук А. П., [4]Липкин В. М., [1]Мясоедов Н. Ф.

[1]Институт молекулярной генетики РАН;
[2]НИИ фармакологии имени В. В. Закусова;
[3]Научный центр психического здоровья;
[4]Институт биоорганической химии имени академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, zolya@img.ras.ru

Актуальность. Пока в мире не создано препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона). Для этих целей используется заместительная, поддерживающая терапия, не влияющая на развитие заболевания. Актуальным является поиск мультитаргетных нейропротекторных пептидных препаратов, предназначенных для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Цель. Целью проводимых исследований нейропротекторного пептида HLDF-6 является создание препарата для лечения болезни Паркинсона (БП).

Материалы и методы. Объектом данного исследования является пептид HLDF-6, строение которого соответствует фрагменту 41TGENHR46 фактора дифференцировки лейкоцитов HLDF. Изучение нейропротекторных свойств пептида HLDF-6 проводили на МФТП-модели поздней досимптомной стадии БП реализуемой в результате двукратного внутрибрюшинного введения нейротоксина МФТП мышам C57BL/6 в дозе 15 мг/кг с интервалом 2 часа. Лечебное действие в результате хронического ежедневного интраназального введения пептида HLDF-6 оценивалось по нормализации двигательной активности в тесте «Grid test» и нормализации уровней моноаминов в стриатуме. Анксиолитическая активность пептида HLDF-6 исследовалась на мышах BALB/c и C57BL/6 по изменению двигательной активности в тестах ОП и ПКЛ. При этом определялась плотность нейрорецепторов в структурах мозга.

Результаты и их обсуждение. Известно, что пептид HLDF-6 обладает высокой нейропротекторной активностью на модели болезни Альцгеймера. Нами впервые показано, что пептид HLDF-6 способствует восстановлению нарушенной нигростриатной дофаминергической системы (основной орган, повреждающийся при болезни Паркинсона). Показано, что через три недели после введения МФТП происходит снижение уровня дофамина в стриатуме на 58 % и достоверное снижение времени пребывания животных на горизонтальной решетке в тесте «Grid test». В результате хронического трехнедельного интраназального введения пептида HLDF-6 в дозе 300 мкг/кг, происходит достоверное увеличение уровня дофамина в стриатумах с 42 % до 54 % от контроля, и достоверное увеличение времени пребывания животных на горизонтальной решетке в тесте «Grid test"на 26 %. Хроническое введение пептида приводит, как к преодолению двигательной дисфункции, так и восстановлению уровня дофамина в стриатуме, что свидетельствует о восстановлении дофаминергической системы мозга. В мире нет никакого другого препарата кроме пептида HLDF-6, который бы смог остановить нейродегенеративный процесс при болезни Паркинсона и стимулировать восстановление нарушенных в результате этой патологии структур головного мозга. В результате хронического трехнедельного введения пептида HLDF-6 высоко тревожным мышам BALB/c в тесте ОП наблюдается дозозависимое и селективное увеличение анксиолитического индекса на 150 %.

Выводы. Преимущества пептида HLDF-6 перед другими существующими лекарственными средствами определяются по совокупности таких лечебных свойств как: оригинальность, выраженность терапевтического действия, высокая эффективность в малых и сверхмалых дозах, отсутствие нежелательных побочных эффектов, отсутствие токсичности, эффективный способ введения (интраназальное введение). Это делает перспективным создание на основе пептида HLDF-6 лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона и в качестве селективного и высокоэффективного противотревожного средства для лечения тревожных расстройств.

Полученные данные позволяют рекомендовать изученные глипролины в качестве эффективных и безопасных адаптогенов в фармакологии здорового человека.

Пролинспецифические протеиназы как патогенетические маркеры тревожно-депрессивных расстройств и нейродегенеративных патологий в эксперименте и клинике. Возможное применение их ингибиторов

[1]Золотов Н. Н., [2]Позднев В. Ф., [1]Воронина Т. А., [1] Незнамов Г. Г.

[1]НИИ фармакологии имени В. В. Закусова;
[2]НИИ биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича, Москва,
zolotovnn@gmail.com

Известна регуляторная роль протеолитических ферментов, контролирующих в организме функции эндогенных пептидов. Даже незначительные нарушения функционирования этих ферментов являются основой развития ряда патологических состояний ЦНС (деменции, паркинсонизм, болезнь Альцгеймера и др.). Вызывая образование, модификацию и инактивацию нейропептидов протеазы и пептидазы контролируют концентрацию этих биорегуляторов.

Роль пролинспецифических ферментов в патогенезе психических заболеваний, в том числе тревожных расстройств и депрессии изучается уже более 20 лет. В клинике большой депрессии наблюдают экспрессию пролилэндопептидазы (ПЭП) и подавление активности дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (Maes M. etal., 1997). В исследованиях лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии имени В. В. Закусова была выявлена высокая антидепрессивная и анксиолитическая активность ингибиторов ПЭП, превышающая в 5 – 10 раз активность классических психотропных препаратов амитриптиллина и диазепама (Золотов Н. Н. и др., 1996). Данные об изменениях активности пролинспецифических ферментов в клинике большой депрессии послужили основой при разработке лабораторной модели тревожно-депрессивного состояния у крыс (Krupina N. etal., 2010 – 2013) и исследований активности ПЭП, ДПП-4 и аденозинзезаминазы (АДА) у больных с тревожными расстройствами при терапии феназепамом и фабомотизолом (Syunyakov T. etal., 2017). В клинике неонатологии было показано, что активность ДПП-4 в сыворотке крови здоровых матерей до и после родов выше, чем у небеременных здоровых женщин и повышается по мере приближения родов. Также установлено, что ДПП-4 участвует в процессах воспаления и нейродегенерации при ишемическом поражении ЦНС (Yakovleva A. etal. 2015).

Все вышесказанное определяет перспективность целенаправленного синтеза, биохимического исследования *in vitro* и изучения фармакологических эффектов новых ингибиторов ПЭП и ДПП-4.

Синтезированные нами оригинальные низкомолекулярные ингибиторы ПЭП и ДПП-4 обладали выраженными ноотропными, антидепрессантными, анксиолитическими и геропротекторными свойствами в эксперименте.

Кроме того, показано ингибиторное взаимодействие ингибиторов ПЭП с ДПП-4 за счет стабилизации структуры ингибитора в активном центре фермента водородными связями и гидрофобными взаимодействиями (Zolotov N. etal., 2017). Необходимо подчеркнуть большой интерес зарубежных исследователей к различным низкомолекулярным ингибиторам этих ферментов. Использование этих веществ открывает перспективу создания новых эффективных препаратов, воздействующих на пептидергическое звено регуляции функциональных систем в норме и различных патологических процессов.

Высокогорная фармакология: научно-практические аспекты

Зурдинов А. З., Кундашев У. К., Махмудова Ж. А.

Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, a-zurdinov@yandex.ru

Актуальность. Влияние экстремальных факторов высокогорья на организм человека является предметом изучения разных специалистов биологического и медицинского профиля в течение многих десятилетий. Интерес к данной проблеме остается непреходящим в связи со многими причинами, такими как миграционные процессы, промышленное освоение высокогорных регионов, развитие горного туризма и спорта, выполнение заданий военного характера и т.д. Большинство проведенных исследований были посвящены вопросам физиологии и патологии организма при адаптации к условиям различных высот. Также в малочисленных исследованиях было показано модифицирующее влияние комплекса высокогорных факторов на фармакодинамику отдельных групп лекарственных средств (в частности, кардио-, вазотропных, депримирующих ЦНС препаратов). Однако надо признать, что вопросы фармакологической коррекции адаптационных процессов в целом, и кроме того, характер влияния различных групп медикаментов при патологических состояниях, а также в условиях выполнения определенных видов деятельности (физическая, операторская и др.) на разных высотах остаются далеко еще не изученными. Поэтому целесообразность проведения дальнейших экспериментально-клинических исследований в условиях высокогорья по выяснению указанных вопросов, на наш взгляд, не вызывает сомнений.

Цель исследования: изучить в экспериментах на животных течение катехоламинового кардионекроза в условиях вы-

сокогорья и выбор медикаментозных методов его профилактики и лечения, а также возможности фармакологической оптимизации функционального состояния организма человека на фоне выполнения физических нагрузок на разных высотах.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводились на кроликах породы «Шиншилла» на перевале Туя-Ашу (3200 м. над ур. моря). Кардионекроз вызывался введением гидрохлорида адреналина, а для его профилактики и лечения применялись атенолол, нормодипин и КоQ10. При этом были изучены уровни кардиоспецифических маркеров — аспартатаминотрансферазы (АсАт), креатинкиназы — МВ (КК-МВ) и тропонина I (TpI), а также показатели гемостаза по общепринятым методикам и зарегистрировались показатели ЭКГ.

Исследования функционального состояния организма у горнорабочих на фоне выполнения физической работы проводились в условиях высокогорного рудника Кумтор на различных высотах (1670 м и 4200 м. над ур.моря). Согласно дизайна, рандомизированные, плацебоконтролируемые исследования проводились в соответствии с правилами ICH GCP с использованием известных актопротекторов (метапрот, ладастен и их комбинация). В ходе исследования: мониторировались показатели гемодинамики и психофизиологического состояния горнорабочих.

Результаты исследования. Установлено, что у животных с кардионекрозом на 3-и и 30-е сутки пребывания в горах нормодипин, атенолол, и их сочетание с КоQ10 снижают уровни АсАт, КК-МВ и TpI. При этом показатели гемостаза приобрели гипокоагуляционные тенденции и улучшились функции миокарда. Использованные представители актопротекторов, позволили уже в первые сутки пребывания в горах предупредить повышение системного АД и ЧСС, улучшить психофизиологические показатели как в условиях покоя, так и при физических нагрузках.

Выводы. Таким образом, нормодипин, атенолол и их сочетание с КоQ10 повышают устойчивость миокарда к повреждающему действию экзо- и эндогенного адреналина, нормализуют функциональные показатели работы сердца и гемостаза в условиях высокогорья и могут служить ориентиром для клинической высокогорной медицины. Выявлено, что метапрот обеспечивает оптимальное функционирование ССС и ЦНС уже к 7-м суткам пребывания в экстремальных условиях высокогорья. Комбинация использованных актопротекторов уже на 2-е сутки позволяет стабилизировать ЧСС и САД до функционально приемлемого уровня, а также улучшает психофизиологическое состояние у исследуемого контингента лиц уже к концу 7-х суток пребывания в высокогорье.

Анализ и оценка рациональности применения лекарственных средств у пожилых пациентов по структуре и профилю назначений в Кыргызской республике

Зурдинова А. А., Вальдман Е. А.

Кыргызско-Российский Славянский Университет, Бишкек, aidazur@mail.ru

Цель работы. Изучение структуры и профиля применения лекарственных средств (ЛС) у пожилых пациентов в терапевтическом отделении и анализ по назначению потенциально нерекомендованных лекарственных средств (STOPP/START-критерии в редакции 2015 г.)

Материал исследования. 185 историй болезней пациентов из терапевтического отделения Национального госпиталя МЗ КР за 2016 год, критерии отбора возраст 65 – 80 лет — 111 историй болезней для анализа, STOPP/START-критерии (2015 г.).

Методы исследования. Выкопировка данных из 111 листов назначений в специально разработанные карты по использованию ЛС, фармакоэпидемиологический анализ лекарственных средств по структуре и профилю назначений, анализ назначений согласно STOPP/START-критериям, полученные данные обработаны при помощи программы SPSS 16.0.

Результаты исследования. Причинами госпитализаций пациентов были в 21,6 % случаях ишемическая болезнь сердца (ИБС), в 12,9 % — гипертоническая болезнь (ГБ), в 7,5 % — хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), 21 % люмбалгия, 36,7 % — цервикокраниалгия. Структура сопутствующих заболеваний была представлена следующим образом: 51 % — ГБ, 24 % — ожирение, 23 % — гиперхолестеринемия, 22 % — атеросклероз сосудов головного мозга, 19 % — дисциркуляторная энцефалопатия, 18 % — хроническая сердечная недостаточность (ХСН). По профилю ИБС структура назначений ЛП представлена следующим образом: в 70 % случаях «Тромбо-АСС», в 70 % — «Милдронат», в 50 % — «Конкор», в 58 % — амлодипин, в 43 % — аторвастатин, в 33 % — «Тровит В», в 25 % — пирацетам, в 23 % — фуросемид, в 20 % — «Айра-Сановель» (кандесартан), в 15 % — «Ривотрил», в 15 % — клоназепам, в 15 % — «Актовегин», в 13 % — варфарин, в 10 % — диклофенак и др. В назначениях имеет место полипрагмазия — у 67 % пациентов применяли 6 – 10 ЛП. Выявлены при лечении ИБС следующие STOPP-критерии в назначениях: в 23 % случаях фуросемид, в то время как ХСН только указан у 18 % пациентов; в 20 % — кандесартан, что повышает риск гиперкалиемии, но при этом отсутствуют данные по определению уровня калия у пациентов; в 58 % — амлодипин без выяснения риска падений в течение последних 3-х месяцев лечения, в также наличие запоров в анамнезе; в 30 % — клоназепам, также без анализа риска падений за последние 3 месяца; в 10 % — варфарин, но в истории нет данных по фибрилляции предсердий; в 10 % диклофенак и 13 % варфарин — без прикрытия ИПП; а также назначены препараты без доказательной базы по эффективности и безопасности их применения, данные назначения не регламентированы клиническими руководствами и протоколами (Милдронат, Актовегин, Тровит В, пирацетам). При этом присутствуют такие START-критерии как назначение 43 % пациентов статинов, 70 % — ацетилсалициловой кислоты, только 13 % — иАПФ, хотя у 18 % пациентов имеется сопутствующая ХСН.

Обсуждение. Средний возраст пациентов составил 73 ± 5,6 лет. Имеет место полипрагмазия (в среднем 7,8 препаратов на одного больного). В среднем на 1 пациента приходилось 5 ± 2,4 диагнозов, что свидетельствует о полиморбидности в пожилом возрасте. Применение STOPP/START критериев в течение госпитализации у пожилых выявила низкое качество фармакотерапии.

Выводы. Критерии созданы для предотвращения ненадлежащего и необоснованного назначения лекарственных препаратов пожилым людям (старше 65 лет), улучшения качества жизни пациентов и могут применяться во всех организациях здравоохранения.

Стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках

[1,2]Зюзьков Г. Н., [1]Удут Е. В., [1]Мирошниченко Л. А., [1]Полякова Т. Ю., [1]Жданов В. В., [1,2]Удут В. В.

[1]НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томского НИМЦ;
[2]Томский государственный университет, Томск, zgn@pharmso.ru

Актуальность. Фармакологическое действие существующих лекарственных средств заключается преимущественно в защите, либо в модуляции функций сохранившихся в условиях патологии зрелых клеточных элементов. Данная концепция фармакологического вмешательства в ряде случаев является несостоятельной. Достижения в области клеточных технологий привели к возможности развития нового направления таргетной терапии в регенеративной медицине — «Стратегии фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках». Указанный подход предполагает использование в качестве мишеней воздействия отдельных сигнальных молекул, вовлеченных в процесс реализации ростового потенциала тех или иных прогениторных клеток, либо элементов микроокружения, опосредованно участвующих в регенерации тканей. При этом вскрытие относительной специфики передачи сигнала в различных типах клеток позволит рассчитывать на создание селективных средств.

Цель. Выявить специфику участия отдельных звеньев внутриклеточной сигнальной трансдукции в реализации функций регенераторно-компетентных клеток различных типов. Оценить возможность стимуляции регенерации пораженных патологическим процессом тканей с помощью модификаторов активности сигнальных молекул.

Материалы и методы. С помощью культуральных, иммунологических и др. методов в условиях *in vitro* изучали роль: NF-κB, IKK, PKC, PKB, PI3K, ERK S, p38, аденилатциклазы, PKA, JAKs, STAT3, JNK, p53 в реализации функций прогениторных элементов различных классов и клеток-регуляторов микроокружения тканей. На моделях постгипоксической энцефалопатии, кожной раны и цитостатической миелосупрессии у экспериментальных животных исследовали терапевтические эффекты и механизмы действия ингибиторов JNK и модификаторов активности цАМФ/PKA-сигналинга (ингибиторов фосфодиэстеразы цАМФ и PKA).

Результаты и их обсуждение. Выявлена специфика участия ряда сигнальных молекул в регуляции клеточного цикла и развития клеток-предшественников различных классов, а также ключевая роль отдельных вторичных мессенджеров в продукции гуморальных факторов клетками микроокружения тканей. Определены перспективные мишени воздействия, в том числе в цитокин-продуцирующих клетках. На модели постгипоксической энцефалопатии обнаружены нейропротекторные и регенеративные эффекты ингибиторов JNK, связанные с активацией нейральных СК головного мозга. Выявлено нарушение регенерации ткани под влиянием активатора цАМФ-сигналинга (на модели системы крови) и, напротив, стимулирующие регенерацию свойства ингибитора PKA (на модели кожной раны). В условиях цитостатической миелосупрессии продемонстрирована эффективность профилактического и терапевтического введения ингибитора JNK. Вскрыта зависимость развития компенсаторных реакций от повышения функциональной активности кроветворных предшественников на фоне неоднозначной реакции со стороны прогениторных и зрелых элементов гемопоэзиндуцирующего микроокружения.

Выводы. Показана перспективность использования внутриклеточных сигнальных молекул в регенераторно-компетентных клетках в качестве мишеней средств для регенеративной медицины. Создана основа принципиально новой «Методологии разработки таргетных гемостимуляторов».

Исследование частично выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-015-00013.

Об эффективности персонализированной фармакотерапии хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

[1]Ибрагимов В. М., [2]Сарвилина И. В.

[1]*Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, Махачкала, ibraghimov-61@mail.ru;*
[2] *ООО Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону, isarvilina@mail.ru*

В России распространенность диабетической нефропатии (ДН) при сахарном диабете (СД) 2 типа составляет 8 %. ДН приводит к развитию хронической болезни почек (ХБП). Диагностические маркеры (скорость экскреции альбумина, СЭА; скорость клубочковой фильтрации, СКФ) ДН имеют невысокую прогностическую ценность. Персонализированные режимы лечения ДН требуют точных методов анализа молекулярного патогенеза ХБП.

Целью исследования являлась оценка эффективности персонализированной фармакотерапии ХБП у пациентов с СД 2 типа.

Материалы и методы. В исследование включено 158 пациентов (82 мужчин, 76 женщин) 52 – 67 лет с СД 2 типа, ДН и ХБП С 1 – 5, получавших стандартную терапию (клинические рекомендации) в группах: Ic (n = 41), IIc (n = 40), IIIc (n = 41), IVc (n = 36). Контрольная группа — 20 здоровых лиц. Выполнены оценка жалоб пациента, физикального статуса, показателей допплеровского спектра почечных артерий, пре — и постпрандиальной концентрации глюкозы крови (ПГТТ), уровня гликозилированного гемоглобина (Hb1Ac), расчет СЭА, соотношения альбумин/креатинин (А/Кр) в моче и СКФ (the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine equation). Концентрация белков в образцах мочи измерялась методом иммуноферментного анализа. Анализ межмолекулярных взаимодействий выполнен с помощью STRING 10.0. Персонализацию выбора препарата проводили на основе анализа межмолекулярных взаимодействий в протеомном профиле мочи и механизма действия лекарства. Эффективность терапии оценивали через 6 месяцев. Статистический анализ данных выполнен с помощью «Statistica 12.0».

Результаты и их обсуждение. Персонализированное лечение ХБП у больных с ДН и СД 2 типа предполагало применение сахароснижающих лекарств на основе молекулярного профиля образцов мочи в группах пациентов: пациенты Iп группы (n = 41) с СД 2 типа, ДН и ХБП С 1 – 3а (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м^2) с высокой концентрацией в моче церулоплазмина, подоцина, матриксной металлопротеиназы 9 (ММП 9) принимали гликлазид МВ в дозе 30–120 мг/сут; пациенты IIп группы (n = 40) с СД 2 типа, ДН и ХБП С 1 – 3а (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м^2) с высокой концентрацией в моче Е-кадгерина, цистатина С принимали эмпаглифлозин в дозе 10 – 25 мг/сут; пациенты IIIп группы (n = 41) с СД 2 типа, ДН и ХБП С 1 – 3а (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м^2) с высокой концентрацией в моче макрофагального фактора хемоаттракции-1 (МФХ 1), липокалина-2, принимали комбинацию лираглутида в дозе 0,6 – 3 мг/сутки и гликлазида МВ в дозе 30–120 мг/сут, либо комбинацию гликлазида МВ в дозе 30–120 мг/сут и эмпаглифлозина в дозе 10 – 25 мг/сут; пациенты IVп группы (n = 36) с СД 2 типа, ДН и ХБП С 3б-5 (СКФ- мл/мин/1,73м^2) с высокой концентрацией в моче трансформирующего фактора роста β1 (ТФР β1), МФХ-1, липокалина-2, коллагена IV типа принимала вилдаглиптин в дозе 50 – 100 мг/сут, либо инсулин гларгин в дозе 100 ЕД/мл/сут. У всех пациентов через 3 месяца персонализированной терапии отмечены достоверная стабилизация показателей СКФ, эффективного почечного кровотока, почечного сосудистого сопротивления, концентрации глюкозы крови натощак и ПГТТ, достижение целевого уровня Hb1Ac, значимое снижение СЭА и соотношения А/Кр в моче, концентрации в моче церулоплазмина, подоцина, ММП 9, Е-кадгерина, цистатина С, МФХ-1, липокалина-2 в группах пациентов с СД 2 типа, ДН и ХБП С 1-3а, а также достоверное снижение концентрации ТФР β1, МФХ-1, липокалина-2, коллагена IV типа в моче в группе пациентов с СД 2 типа, ДН и ХБП С 3б-5 по сравнению с периодом стандартной терапии.

Выводы. Персонализированные режимы терапии ДН при СД 2 типа позволяют предотвратить прогрессирование ХБП и способствуют снижению дозы сахароснижающих лекарств.

Оценка нейротоксичности в аспекте лекарственной токсикологии

Иванов М. Б., Петров А. Н., Войцехович К. О., Мелехова А. С., Зайцева М. А., Лапина Н. В., Кашуро В. А., Батоцыренова Е. Г., Вакуненкова О. А., Степанов С. В.

Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Нейротоксичность — это способность химических веществ, действуя на организм немеханическим путём, вызывать нарушение структуры или/функции нервной системы. Нейротоксичность присуща большому количеству ксенобиотиков, однако к числу собственно нейротоксикантов относят вещества, для которых порог чувствительности отдельных морфологических образований нервной системы существенно ниже, чем других органов и тканей. Следует отметить, что понятие нейротоксичности в последние годы существенно расширилось. Помимо структурных и функциональных нарушений центральной и периферической нервной системы вследствие прямого влияния ксенобиотика, причиной нейротоксических поражений может быть патология внутренних органов различного генеза (например, печёночная или почечная энцефалопатия) и развитие отдалённых последствий с формированием психоневрологических и нейровегетативных расстройств. Кроме того, к настоящему времени накоплен богатый экспериментальный и клинический материал, доказывающий, что в основе нейротоксических поражений ЦНС экзогенного и эндогенного происхождения (болезнь Альцгеймера, паркинсонизм, хорея Гетингтона) лежат общие механизмы, в конечном итоге, приводящие к формированию нейродегенеративных процессов в головном мозге.

Как ксенобиотики различные лекарственные средства, влияющие на периферическую и центральную нервную систему, при определённых условиях могут проявлять нейротоксическое действие. Согласно классификации Goodman и Gilman эффекты лекарственных средств делятся на: желательные (терапевтические) и нежелательные. Среди нежелательных эффектов выделяют побочные эффекты, которые связаны с фармако-

логическими свойствами препарата и возникают при использовании его в терапевтической дозе (сухость слизистых и расширение зрачка под влиянием атропина). Другая группа нежелательных рекций на лекарства относится к токсическим эффектам. Среди них выделяются фармакологические дозозависимые эффекты (при использовании барбитуратов с увеличением дозы прогрессирование клинических эффектов от седации до коматозного состояния); патологические токсические эффекты (наличие сопутствующей патологии при использовании лекарственного средства, приводящей к появлению токсичности) и генотоксические эффекты (прямое повреждающее действие на ДНК ряда токсикантов и генотипически обусловленные реакции индивидуума на лекарство).

Естественно, что потенциальные лекарственные средства, особенно с небольшой широтой терапевтического действия, способны проявлять прямое или опосредованное токсическое действие на центральную и периферическую нервную систему. При действии на ЦНС возможно проявление психолептического (депримирующего), психоаналептического (стимулирующего) и психодислептического (расстройства психики) действия. Влияние на периферическую нервную систему выражается в нарушении процессов афферентного и эфферентного проведения нервного импульса, что выражается изменениями чувствительности и вегетативными нарушениями.

В эксперименте на животных установлено, что поражение ЦНС в отдаленном периоде после отравлений нейротоксикантами сопровождается сдвигом баланса между про- и антиоксидантной системами в тканях отравленных животных в пользу первой. Причины нарушения этого равновесия связаны не только с активацией свободнорадикальных процессов, но и истощением возможностей антирадикальной защиты (снижение тканевого уровня ВГ и падение активности антиоксидантных ферментов). Изучение нейроспецифических маркеров в сыворотке крови показало, что острые тяжелые отравления нейротоксикантами в отдаленном периоде сопровождались дисбалансом между показателями нейродеструкции и нейропротекции. Выявленные изменения на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях, подтверждают наличие последствий поражения ЦНС после однократной тяжелой интоксикации нейротропными веществами.

В силу этих обстоятельств, в процессе доклинических испытаний безопасности новых лекарственных средств при оценке нейротоксичности необходимо проведение расширенного спектра исследований по оценке их влияния на структурно-функциональные элементы нервной системы, чем это предусмотрено современными нормативными документами.

Сохранение активности NGF-миметика, соединения ГК-2 при пероральном введении на модели диабета у крыс Вистар

Иванов С. В., Озерова И. В., Золотов Н. Н.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, ivanov-sv-tver@mail.ru

Актуальность. Заболеваемость сахарным диабетом (СД) продолжает оставаться одной из основных проблем систем здравоохранения большинства стран мира. Учитывая факт снижения уровня NGF при СД (Yanev S. et al., 2013) и неудовлетворительные фармакокинетические свойства нативной молекулы этого нейротрофина (Miralles F. et al., 1999), представляет интерес изучение антидиабетических свойств низкомолекулярного миметика 4-й петли NGF соединения ГК-2 (гексаметилендиамид бис-(N-сукцинил-глутамил-лизина)), созданного в «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» (патент РФ № 2410392, С. Б. Середенин, Т. А. Гудашева). Ранее наличие антидиабетической активности соединения ГК-2 было продемонстрировано в условиях внутрибрюшинного (в/бр) введения в опытах на крысах (Поварнина П. Ю. и соавт., 2013). Учитывая относительно малую молекулярную массу соединения ГК-2 и, соответственно, его большую энзиматическую устойчивость по сравнению с нативной молекулой NGF, представлялось целесообразным выяснить, сохраняется ли антидиабетическая активность NGF-миметика ГК-2 при пероральном введении.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на взрослых крысах самцах линии Wistar (n = 50). СД моделировали путем однократного в/бр введения СТЗ в дозе 40 мг/кг. Через 72 часа после инъекции проводили количественное определение глюкозы в крови. В эксперимент включали животных с развившимся СД (уровень гликемии не менее 12 – 15 ммоль/л). Животным экспериментальных групп вводили ГК-2 в дозе 0,5 мг/кг для внутрибрюшинного и 5 мг/кг для перорального (десятикратное увеличение дозы при переходе от в/бр к пероральному введению используется для большинства дипептидных препаратов (Жердев В. П. и соавт., 2017)). Определение уровня глюкозы проводили с помощью глюкометра One Touch Ultra (USA) в крови, взятой из хвостовой вены крыс в 1, 7, 14, 21, 28-й дни эксперимента. Определение потребления корма и воды производили ежедневно, а массы тела – дважды в неделю. Определение уровня малонового диальдегида (МДА) проводили спектрофотометрически. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Excel 2007 (MS Office).

Результаты и их обсуждение. Уровень глюкозы у крыс с СД, не получавших лечение, на 7-й день после введения СТЗ составлял 20 ммоль/л. Отмечено снижение массы тела, наряду с выраженной полифагией и полидипсией: животные группы активного контроля к концу эксперимента потребляли на 25 % больше корма и на 170 % больше воды по сравнению с интактными.

Выявлена достоверная и стабильная гипогликемическая эффективность ГК-2, проявляющаяся как при в/бр, так и при пероральном введении. Так, на 7-й день исследования уровень глюкозы в группе в/бр введения был на 36,3 % ниже уровня нелеченных диабетических животных, а в группе с пероральным введением ГК-2 — на 16,0 %; на 14-й день — 39,4 % и 42,8 % соответственно. К 28-у дню эксперимента при обоих путях введения отмечалось двукратное снижение уровня глюкозы по сравнению с группой активного контроля. ГК-2 замедлял потерю массы тела, уменьшал полидипсию и полифагию при обоих путях введения. ГК-2 показал достоверную антиоксидантную активность при обоих путях введения. У диабетических животных, не получавших лечения, уровень МДА был на 81 % выше, чем у интактных, в то время как терапия ГК-2 способствовала снижению данного показателя на 30 % в группе с в/бр и на 36 % в группе с пероральным введением.

Выводы. В эксперименте на крысах Вистар продемонстрировано сохранение антидиабетической активности NGF-миметика ГК-2 при в/бр и пероральном введении по показателям гликемии, полидипсии, полифагии, выраженности оксидативного стресса.

Оценка возможности использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при моделировании висцеральной боли у мышей

Иванова Е. А., Золотов Н. Н., Воронина Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, iwanowaea@yandex.ru

Ангиотензинпревращающий фермент (КФ 3.4.15.1, АПФ) — ключевой фермент регуляции кровяного давления, субстратами которого являются ангиотензин I и брадикинин. Ингибирование АПФ приводит к росту концентрации брадикинина за счет подавления его метаболизма. При этом также возрастает уровень вещества Р. Брадикинин усиливает выделение гистамина и синтез простагландинов и фактора некроза опухоли α, вызывает боль и модулирует передачу нервных импульсов в центральной и периферической нервной системе, повышает проницаемость капилляров, оказывает бронхоконстрикторное действие. Вещество Р является одним из медиаторов ноцицептивной системы. Поэтому изучение влияния ингибиторов АПФ за счет повышения на их фоне концентрации эндогенных алгогенов на развитие боли и воспаления представляет интерес для оценки перспективы возможного использования этих препаратов при моделировании экспериментальной патологии.

Целью данной работы является оценка роли ингибирования АПФ при висцеральной боли, развивающейся при раздражении серозных оболочек у мышей.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на самцах белых аутбредных мышей массой 27 – 32 г. В качестве модели висцеральной боли использовали тест уксусных корчей, которые вызывали внутрибрюшинным введением животным 0,6 % раствора уксусной кислоты. В течение 15 минут после введения раствора уксусной кислоты подсчитывали число корчей для ка-

ждого животного. В качестве дополнительного критерия оценки болевой чувствительности регистрировали латентный период начала корчей в секундах. Ингибитор АПФ каптоприл (Капотен, производитель — ОАО «Акрихин», Россия) вводили мышам внутрибрюшинно в дозах 10 и 20 мг/кг за 40 минут до инъекции раствора уксусной кислоты. Животным контрольной группы внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Результаты. Среднее количество корчей в контрольной группе соответствовало 48,6. На фоне введения каптоприла в обеих изучаемых дозах значимого изменения болевой чувствительности зарегистрировано не было: среднее количество корчей в группе мышей, которым вводили каптоприл в дозе 10 мг/кг, составило 50,4; среднее количество корчей в группе мышей, которым вводили каптоприл в дозе 20 мг/кг, соответствовало 40,7. Латентный период начала корчей у животных на фоне каптоприла также значимо не отличался от латентного периода начала корчей в контрольной группе.

Выводы. Ингибитор АПФ каптоприл в дозах 10 и 20 мг/кг при внутрибрюшинном введении не вызывает изменения выраженности болевой чувствительности у мышей с висцеральной болью.

Оценка противоболевой активности и мембранотропных свойств производных аминоадамантана амантадина и гимантана

Иванова Е. А., Матюшкин А. И., Капица И. Г., Золотов Н. Н., Вальдман Е. А., Воронина Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, iwanowaea@yandex.ru

Производные аминоадамантана, являющиеся блокаторами NMDA рецепторов, применяются для терапии нейродегенеративных заболеваний. Наряду с нейропротективным действием, блокада NMDA рецепторов обеспечивает наличие у этих препаратов противоболевой активности, а липофильность адамантанового ядра определяет возможность их непосредственного взаимодействия с биологическими мембранами.

Цель работы — сравнить противоболевую активность и мембранотропные свойства амантадина — производного 1-аминоадамантана и гимантана — производного 2-аминоадамантана.

Материалы и методы. Противоболевую активность амантадина и гимантана в дозе 20 мг/кг при внутрибрюшинном введении оценивали на самцах белых аутбредных мышей и самцах белых аутбредных крыс. Тест отдергивания хвоста от теплового излучения у мышей использовали в качестве модели острой термической соматической боли. Болевое раздражение наносили на хвост мышей локально, действуя тепловым излучением с помощью анальгезиметра TSE-system (Германия), регистрируя латентный период (ЛП) отдергивания хвоста в секундах через 30, 60 и 90 минут после введения препаратов. В качестве модели висцеральной боли, вызванной воспалением, использовали тест уксусных корчей у мышей. Мышам внутрибрюшинно вводили 1 % раствор уксусной кислоты (0,1 мл на 10 г массы тела) и в течение 15 минут после введения подсчитывали число корчей для каждого животного. В качестве модели соматической боли, вызванной альгогенами, использовали тест формалиновой боли у крыс, моделируемый субплантарным введением в заднюю лапу крыс 100 мкл 2 % раствора формалина. Тест позволяет оценить влияние препаратов на две фазы боли: раннюю острую (0 – 5 минуты после введения альгогена), обусловленную действием формалина на первичные афференты боли, и позднюю тоническую (20 – 60 минуты после введения альгогена), вызванную воспалением. Оценку боли проводили каждые 5 минут в баллах, подсчитывая их сумму в обе фазы боли. Мембранотропные свойства амантадина и гимантана (62,5 – 625 мкмоль/л) оценивали спектрофлуориметрически на мембранах эритроцитов, полученных из крови крыс, по изменению интенсивности флуоресценции зонда 1-анилинонафтален-8-сульфоната.

Результаты. В тесте отдергивания хвоста от теплового излучения у мышей гимантан достоверно повышал ЛП отдергивания хвоста через 30 и 60 минут после введения; амантадин значимо снижал реакцию животных на протяжении всего опыта. В тесте висцеральной боли у мышей амантадин и гимантан достоверно уменьшали число корчей на 33,3 % и 32,4 %, соответственно, по сравнению с контролем. В тесте формалиновой боли амантадин снижал выраженность свидетельствующего о боли поведения крыс в острую фазу, что выражалось в уменьшении на 33,3 % суммарного балла этой фазы, но не оказывал значимого влияния на боль в тоническую фазу. Гимантан, наоборот, достоверно на 27 % уменьшал боль в тоническую фазу формалинового теста, не влияя на острую фазу боли. При оценке мембранотропных свойств обнаружено, что интенсивность флуоресценции в образцах, содержащих гимантан, была выше, чем в контрольной суспензии мембран эритроцитов, а интенсивность флуоресценции в образцах, содержащих амантадин, сначала снижалась до концентрации около 300 мкмоль/л, а затем повышалась.

Выводы. Амантадин эффективнее в отношении острой термической боли у мышей, чем гимантан, и способен снижать чувствительность крыс в острую фазу формалиновой боли. Гимантан более выражено подавляет боль, обусловленную воспалительной реакцией. Разница в проявлении анальгетического действия амантадина и гимантана может быть связана с их различными мембранотропными свойствами.

Анемия у пациентов терапевтического стационара: распространенность и лечение

Иванова Ю. И., Чижов П. А., Пегашова М. А., Смирнова М. П.

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, yuliaivanova48@yandex.ru

Актуальность. Анемии являются широко распространенным состоянием и часто встречаются в общей врачебной практике. В большинстве случаев анемии являются вторичными, и их следует рассматривать в контексте основного заболевания. При этом, анемия даже легкой степени ухудшает качество жизни, отягощает течение основной патологии и является независимым фактором риска повышенной летальности у пациентов с хроническими заболеваниями. Поэтому своевременная диагностика анемий, выявление заболеваний, вызвавших их, вопросы лечения и профилактики имеют важное значение.

Цель. Изучить распространенность анемии у пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение по поводу хронических заболеваний внутренних органов, оценить характер и эффективность проводимого лечения.

Материалы и методы. Обследовано 246 пациентов в возрасте от 18 до 90 лет (средний возраст 64,7 ± 0,91 лет), из которых 77 мужчин в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст 59,9 ± 1,59 лет) и 169 женщин в возрасте от 18 до 90 лет (средний возраст 66,9 ± 1,07 лет). Основную часть обследованных (78,8 %) составили пациенты с заболеваниями органов кровообращения. Больные с патологией органов дыхания составили 3,3 % обследованных, с заболеваниям органов пищеварения — 10,2 %, с патологией костно-мышечной системы — 4,1 %, с другими заболеваниями (эндокринные, онкологические, заболевания почек) — 3,6 %. 5,6 % больных имели сочетанную патологию. Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование.

Результаты. Из 246 пациентов анемия выявлена у 42 человек, что составляет 17,07 % обследованных больных. У 38 (90,4 %) из 42 пациентов анемия выявлена впервые, 4 пациента имели анамнез анемии от 4 месяцев до 1 года. Анемия легкой степени была выявлена у 39 пациентов — 92,9 %, средней тяжести у 2 пациентов, и тяжелой степени у 1 пациента. Таким образом, у пациентов общетерапевтического стационара преобладает анемия легкой степени тяжести ($p < 0,05$). У 14 пациентов выявлена гипохромная анемия, что составляет 33,3 %, нормохромная анемия диагностирована достоверно чаще — у 66,6 % обследованных (28 пациентов). Достоверно чаще анемия встречается у женщин. Так, среди женщин анемия выявлена у 35 пациенток — 20,7 %, среди мужчин у 7 пациентов — 9,09 % больных ($p < 0,05$). Средний возраст пациентов с анемией по группе в целом составил 71,55 ± 2,13 года, что достоверно больше, чем у пациентов без анемии 63,3 ± 0,98 года ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что из 42 пациентов только у 13 проведено обследование для установления причин анемии, из них 4 пациента имели анемию в анамнезе. Только у 9 из 38 пациентов с впервые выявленной анемией был выставлен ее диагноз, назначено дополнительное обследование. Уровень сывороточного железа определялся только у 50 % больных с анемией, дру-

гие показатели не определялись. Из 42 пациентов с анемией только 13 получали лечение, из низ 2 пациента с анемией средней тяжести, 1 с тяжелой анемией и только 10 пациентов с анемией легкой степени тяжести. Пациенту с анемией тяжелой степени выполнялось переливание крови, остальным пациентам назначались препараты железа — сорбифер дурулес 9 пациентам и 3 пациентам назначены препараты железа для внутривенного применения (железа III гидроксид сахарозный комплекс). При лечении препаратами железа для внутривенного применения не проводился индивидуальный расчет дозы препарата с учетом общего дефицита железа в организме. Контроль эффективности лечения (контроль уровня гемоглобина, эритроцитов) выполнен только у 50 % пациентов.

Выводы. Выявлена значительная распространенность анемии у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов. Имеет место недооценка практикующими врачами клинического значения анемии легкой степени тяжести, что может способствовать ухудшению качества жизни пациентов, отягощать течение основной патологии и повышать риск летальности у пациентов с хроническими заболеваниями.

Оценка роли генов системы ADME в прогнозе безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя: частотный и гаплотипический анализ

[1]Иващенко Д. В., [1]Рыжикова К. А., [1]Гришина Е. А.,[1,2]Застрожин М. С., [1,2]Брюн Е. А., [1]Сычев Д. А.

[1]*Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, rmapo@rmapo.ru;*
[2]*Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения Москвы, Москва*

Введение. Бензодиазепиновые транквилизаторы широко применяются в современной клинической практике. В метаболизме бензодиазепиновых транквилизаторов задействованы изоферменты CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C19. Широко применяемый в России и странах СНГ бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам, БДХФБД) ранее не изучался в клинических фармакогенетических исследованиях. Прием данного препарата сопряжен с риском развития неблагоприятных побочных реакций (НПР).

Материалы и методы. В исследование было включено 102 пациента мужского пола с диагнозом неосложненного СОА (F10.30 по МКБ-10). Динамическое наблюдение длилось 6 суток, в течение которых пациенты принимали БДХФБД. От каждого пациента было получено 5 мл венозной крови для генотипирования; определение полиморфных вариантов генов *CYP3A5*3* (6986A>G, rs776746), *CYP2C19*2* (681G>A, rs4244285), *CYP2C19*3* (363G>A, rs4986893), *CYP2C19*17*(-806C>T, rs12248560), *CYP2C9*2* (rs1799853, 430C>T), *CYP2C9*3* (1075A>C, rs1057910), *CYP2D6*4* (1846G>A, rs3892097), *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО «Синтол»), оборудование: Детектирующий амплификатор CFX96 TouchTM Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA). Безопасность терапии оценивалась при помощи Шкалы оценки нежелательных эффектов UKU. Анализ данных проводился в программном пакете SPPS Statistics 21.0. В дальнейшем проводился пошаговый анализ ассоциации гаплотипов полиморфизмов генов фармакокинетических факторов с каждой НПР по шкале UKU в следующих комбинациях: «*CYP2C9*2-CYP2C9*3*», «*CYP2C19*2-CYP2C19*17*», «*CYP3A5*3-CYP2C9*2-CYP2C9*3*», «*CYP3A5*3-CYP2C19*2-CYP2C19*17*», «*CYP2C9*2-CYP2C9*3-CYP2C19*2*».

Результаты. Установлено значимое влияние полиморфизмов изученных генов на риск развития отдельных нежелательных побочных реакций по Шкале UKU. *CYP2C9*3* повышал риск «Увеличения длительности сна» (OR — 1,46 (95 %CI 1,11 – 1,9); $p = 0,037$) и «Запора» (OR — 13,1 (95 %CI 1,44 – 119,2); $p = 0,02$); генотип *ABCB1* TT ассоциировался с увеличением риска «Нарушения аккомодации глаз» (чувствительность — 100 %, специфичность — 27,8 %; $p = 0,035$), а генотип CC — со снижением общей степени выраженности НПР по мнению пациента (OR=0,375 (95 %CI 0,2 – 0,7); $p = 0,01$). В подгруппе «Монотерапия БДХФБД» генотип *CYP3A5*3* увеличивал риск большей выраженности НПР по мнению пациента (OR — 2,79 (95 %CI 1,26 – 6,22); $p = 0,031$), *CYP2C9*3* повышал риск «Увеличения длительности сна» (OR — 1,57 (95 %CI 1,14 – 2,17); $p = 0,034$). У пациентов, принимавших комбинированную фармакотерапию, найдена ассоциация генотипа *ABCB1* CC со снижением общей степени выраженности НПР по мнению пациента (OR=0,238 (95 %CI 0,08 – 0,67); $p = 0,01$). Не выявлено значимых ассоциаций *CYP2C19*17, CYP2C9*2, CYP2D6*4* с риском развития НПР при приеме БДХФБД. Гаплотипический анализ не установил наличия значимых ассоциаций комбинаций аллельных вариантов с повышением риска развития нежелательных побочных реакций.

Заключение. Результаты проведенного исследования указывают на важную роль полиморфизмов *CYP3A5*3, CYP2C9*3, ABCB1* 3435C>T как биомаркеров безопасности терапии СОА с применением БДХФБД. Полиморфизмы *CYP2C19*17, CYP2C9*2, CYP2D6*4* не являются значимыми предикторами безопасности данного лекарственного средства.

Сравнительное исследование эмпаглифлозина при постинфарктной хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией

[1]Ивкин Д. Ю., [1]Оковитый С. В., [2]Куликов А. Н., [1]Краснова М. В.

[1]*Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России, dmitry.ivkin@pharminnotech.com;*
[2]*Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург*

Актуальность. Многочисленные плейотропные эффекты ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозина, включающие натрийуретический эффект, поддержание осмотического диуреза за счет глюкозурии и уменьшение постнагрузки за счет снижения артериального давления стали основой гипотезы о возможности применения эмпаглифлозина для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) при отсутствии нарушений углеводного обмена.

Цель исследования. Экспериментальное сравнительное исследование эффективности эмпаглифлозина при лечении ХСН в условиях нормогликемии.

Материалы и методы. ХСН у 50 крыс моделировали путём перманентной перевязки левой коронарной артерии, 10 крысам выполнено ложное оперативное вмешательство. Через месяц под контролем эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) рандомизировали оперированных животных на 5 равных групп по 10 животных: группу не получавшую лечения, группы, получавшие соответственно эмпаглифлозин, фозиноприл, бисопролол и спиронолактон в виде монотерапии; контрольную группу составили 10 крыс с ложным оперативным вмешательством. Через 3 месяца терапии проводили анализ показателей ЭхоКГ, суточного диуреза, продолжительности бега на тредмиле.

Результаты и их обсуждение. Применение эмпаглифлозина привело к замедлению прогрессирования дисфункции ЛЖ в сравнении с животными, не получавшими лечения, обеспечило максимальную толерантность к физической нагрузке по сравнению с референсными группами крыс; кроме того, не было зарегистрировано ни одного летального исхода.

Данные настоящего исследования позволяют утверждать, что применение у нормогликемических крыс с ХСН эмпаглифлозина, как, впрочем, и других основных средств лечения ХСН, препятствует развитию патологического ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Последнее выражалось в прогредиентном росте размеров ЛЖ (его конечного диастолического размера и, особенно, конечного систолического объема) и снижении его сократимости (снижение фракции выброса (ФВ) и фракции укорочения (ФУ)), которое было отмечено у животных, не получавших лечения. В группах животных, получавших эмпаглифлозин, фозиноприл и спиронолактон, подобных изменений выявлено не было. Исключением стали животные, получавшие бисопролол — у них продолжали снижаться ФУ и ФВ и величина систолической экскурсии плоскости кольца митрального клапана (MAPSE), что может быть интерпретировано, как результат прямого кардиодепрессивного действия бисопролола. У животных этой же группы не отмечено прибавки массы тела, закономерно отмеченной у всех остальных групп. Возможно, причина заключается в относительно высокой целевой дозе лекарства (10 мг/кг), хотя последняя была выбрана по результа-

там ранее проведенных экспериментальных исследований [Watanabe K. et al., 2001; Nishio M. et al., 2008]. Наиболее очевидным из возможных механизмов позитивного влияния эмпаглифлозина на течение ХСН является диуретический эффект, который был убедительно подтвержден в нашем эксперименте, однако выраженность мочегонного действия следует признать умеренной, сопоставимой с таковой у животных, получавших спиронолактон.

Выводы. Ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозин улучшает толерантность к физической нагрузке у нормогликемических крыс с экспериментальной ХСН, превосходя в этом отношении референсные средства лечения ХСН.

Магния ацетилтаурат: перспективный кандидат в качестве средства для нейропротекции сетчатки глаза при глаукоме

[1,2*]Иежица И. Н., [1]Рену Агарвал, [1]Лидавани Ламбук, [1]Наташа Наджва Нор Арфузир, [1]Азлиана Джуснида Ахмад Джафри, [3]Пунит Агарвал, [2]Спасов А. А., [2]Озеров А. А., [1]Красильникова А. В., [1]Нафиза Мохд Исмаил

[1]*Center for Neuroscience Research, Faculty of Medicine, Universiti Teknologi MARA Sungai Buloh Campus, Selangor, Malaysia;*
[2]*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;*
[3]*School of Medicine, International Medical University, Negeri Sembilan, Malaysia;*
**Corresponding Author iezhitsa@salam.uitm.edu.my*

Эксайтотоксичность глутамат-кальциевого каскада рассматривается в качестве важного патофизиологического фактора развития глаукоматозной нейропатии. Активация NMDA-рецепторов является важной составляющей этого механизма в дегенерации нейронов сетчатки глаза. Существует немало аргументов, указывающих на ведущую роль ишемии в патогенезе глаукомы где ET-рецепторы, по-видимому, играют важную роль. Известно, что эндотелин-1 (ET-1) усиливает глутамат-индуцированную гибель клеток сетчатки, возможно, через активацию ET-рецепторов, и ET-1, возможно, действует синергически с глутаматом, повреждая нейроны сетчатки глаза. Глутамат-индуцированная нейротоксичность инициирует Ca^{2+} вход в нейроны через NMDA-рецепторы, а ET-1, как известно, увеличивает концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} в глиальных и нервных клетках. Кроме того, ET-1 увеличивает выброс глутамата из астроцитов через стимуляцию ET-рецепторов, что указывает на то, что ET-1, вероятно, усугубляет нейродегенеративные процессы в сетчатке глаза. Практический интерес к роли NMDA- и ET-рецепторов в патогенезе глаукомы связан с возможностями разработки новых терапевтических стратегий в нейропротекции сетчатки глаза при глаукоме. Существует мнение, что антагонисты NMDA- и/или ET-рецепторов могут ингибировать эксайтотоксичность в ганглионарных клетках сетчатки (RGC), защищая как от ишемического поражения, так и от глутаматной эксайтотоксичности.

Целью настоящего исследования было изучение потенциального нейропротекторного действия Mg ацетилтаурата (MgAT) на гибель RGC, индуцированного NMDA и ET-1. Выбор соединения был обусловлен уникальной комбинацией магния (Mg) и таурина, которые вместе, как предполагалось, будут обеспечивать нейропротекцию посредством нескольких механизмов. В двух сериях экспериментов (серии с ET1 и NMDA) крысы получали внутриглазные инъекции ET1 и NMDA. Каждая серия экспериментов включала 4 группы животных. Группе 1 (группа PBS) вводили натрий-фосфатный буфер; группе 2 (NMDA или ET1) вводили NMDA или ET1, группы 3, 4 и 5 получали внутриглазную инъекцию MgAT, 24 часа до введения, в комбинации или 24 часа после инъекции NMDA или ET1. NMDA, ET1 и MgAT вводили в растворе PBS и дозах 160 нмоль и 320 нмоль, соответственно. Через семь дней после инъекций гистологические изменения в сетчатке глаза и глазном нерве оценивали с использованием методики окрашивания гематоксилин-эозином и толуидиновым синим. Для подсчета апоптозных клеток применяли иммуногистохимический метод выявления caspase-3 и Tunel-позитивных клеток. Количественная оценка нейротрофического фактора мозга (BDNF), окислительного и нитрозативного стресса, про/анти-апоптотических факторов и каспазы-3 в сетчатке проводилась с использованием иммуноферментного анализа (ELISA). В результате проведенных гистологических и морфометрических иисследований было показано увеличение числа ганглиозных клеток и предотвращение истончения внутренних слоев сетчатки глаза в группах животных, получавших MgAT по сравнению с животными, получавших внутриглазные инъекции ET1 и NMDA. Результаты, полученные в экспериментах с использованием иммуногистохимических методов выявления caspase-3 и Tunel-позитивных клеток, продемонстрировали уменьшение доли клеток в апоптозе у животных, получавших MgAT. Активность каспазы-3 и соотношение позитивных и негативных по экспрессии маркеров апоптоза (Bax/bcl-2) также снижались в группе животных, получавших внутриглазные инъекции MgAT. Улучшение гистологической картины сетчатки на фоне введения MgAT сопровождалось нормализацией биохимических показателей окислительного и нитрозативного стресса. В заключении, наши исследования показали, что MgAT ингибирует апоптоз в ганглионарных клетках сетчатки глаза (RGC), защищая как от ишемического поражения ET1, так и от эксайтотоксичности, вызванной NMDA. При этом защитный эффект MgAT более выражен на фоне профилактического введения соединения.

Magnesium Acetyltaurate: A Prospective Drug Candidate for Retinal Neuroprotection in Glaucoma

[1]*Iezhitsa I. N., [1]Renu Agarwal, [1]Lidawani Lambuk, [1]Natasha Najwa Nor Arfuzir, [1]Azliana Jusnida Ahmad Jafri, [3]Puneet Agarwal, [1]Krasilnikova A. V., [2]Spasov A. A., [2]Ozerov A. A., [1]Nafeeza Mohd Ismail

[1]*Center for Neuroscience Research, Faculty of Medicine, Universiti Teknologi MARA Sungai Buloh Campus, Selangor, Malaysia;*
[2]*Research Institute of Pharmacology, Volgograd, State Medical University, Volgograd, Russia;*
[3]*School of Medicine, International Medical University, Negeri Sembilan, Malaysia;*
**Corresponding Author iezhitsa@salam.uitm.edu.my*

Glutamate excitotoxicity is well-recognized pathophysiological factor for the development of glaucomatous neuropathy. Activation of NMDA receptors was proposed as a mechanism of neuronal degeneration in retina. Endothelin-1 (ET-1) enhances glutamate-induced retinal cell death, possibly through ET receptors and ET-1 may act synergistically with glutamate to damage retinal neurons. Glutamate-induced neurotoxicity is triggered by Ca^{2+} influx into neurons by NMDA receptors and ET-1 is known to increase the intracellular Ca^{2+} concentration in glial and neuronal cells. Additionally ET-1 specifically stimulates the efflux of glutamate via ET receptors from astrocytes, suggesting that ET-1 exacerbates neurodegeneration. Owing to that, several studies have been done to investigate therapies for RGC protection by targeting ET-1 and NMDA receptors. Accordingly, NMDA and/or ET receptor antagonists have been suggested to inhibit excitotoxicity in RGCs and to delay progression of visual loss in glaucoma. The purpose of the present study was to examine the potential of neuroprotective effect of Mg acetyltaurate (MgAT) on RGC death induced by NMDA and ET-1. The choice of MgAT was due to structural combination of magnesium (Mg) and taurine which together were expected to provide neuroprotection through multiple mechanisms such as inhibition of ET1 effect, antagonism of NMDA receptors, and antioxidant properties. In two series of experiments (ET1 and NMDA series) rats were divided into 5 groups of 6 rats each and were given intravitreal injections. Group 1 (PBS group) was injected with vehicle; group 2 (NMDA/ET1 group) was injected with either NMDA or ET1 while groups 3 (pre-treatment -), 4 (co-treatment) and 5 (post-treatment) were injected with MgAT, 24 hours before, in combination or 24 hours after either NMDA or ET1 injection. NMDA, ET1 and MgAT were injected in PBS at doses 160 nmol and 320 nmol, respectively. Seven days after intravitreal injection, the histological changes in the retina were evaluated using haematoxylin & eosin (H&E) staining. The extent of retinal cell apoptosis was assessed by TUNEL assay and Caspase-3 immunohistochemical staining. The estimation of neutrophic factor, oxidative and nitrosative stress, pro/anti- apoptotic factors and caspase-3 activity in retina was done using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique. The morphometric measurements on H&E staining showed reduction in number of ganglion cells in NMDA/ET-1 group compared to the MgAT pre- and co-treated groups. Similar

results were observed in TUNEL and Caspase-3 staining. The results were further corroborated by the estimation of neutrophic factor, oxidative stress, pro/anti- apoptotic factors and caspase-3 activity in retina. In conclusion, our current study revealed that pre-treatment with intravitreal MgAT prevents RGC apoptosis induced by NMDA/ET1. Overall, our data demonstrated that the pretreatment with MgAT was more effective that co- and post-treatment. Protective effect of MgAT was associated with activation of BDNF-related neuroprotective mechanisms and reduction of retinal oxidative and nitrosative stress.

Подходы к обоснованию медикаментозной профилактики токсических гепатитов при использовании синтетических модифицирующих течение ревматоидного артрита препаратов

Изможерова Н. В., Попов А. А., Базарный В. В., Шутова Ж. В., Ильиных Н. С.

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, nadezhda izm@mail.ru

Эпидемиологические исследования, проведенные в Российской Федерации, показали достаточно высокую распространенность ревматоидного артрита (РА) среди взрослого населения (276,9 тыс. человек). При этом до 50 % больных становятся инвалидами в течение первых 5 лет от начала болезни. Столь агрессивный характер заболевания вполне может оправдать определенный риск, который связан с применением потенциально токсичных базисных препаратов. Наиболее часто при терапии лефлюномидом отмечают повышение печеночных ферментов. При монотерапии РА метотрексатом повышение ферментов более чем в 2 раза от верхней границы нормы отмечалось у 14 — 22 % пациентов, получавших дозы 10 мг/нед и выше. При одновременном назначении метотрексата и лефлюномида частота нарушений возрастала до 31 %. При развитии таких изменений требуется отмена препарата, что приводит к обострению РА. Вопросы сочетанного применения «гепатопротекторов», лефлюномида и метотрексата остаются недостаточно изученными.

Целью работы явился анализ частоты выявления токсического поражения печени, резвившегося на фоне приема метотрексата и лефлюномида у пациентов с РА и обоснование возможности медикаментозной коррекции без отмены болезнь модифицирующего лечения.

Материал и методы. В одномоментном исследовании проанализировано 92 истории болезни пациентов с РА, находившихся на лечении в ревматологическом отделении МБУ ЦГКБ № 6 г. Екатеринбурга. 65 пациентов получали терапию метотрексатом в дозе 10 мг в неделю и выше, 27 — терапию лефлюномидом 20 мг ежедневно. Терапия проводилась не менее не менее 4 недель до поступления в стационар. Для решения вопроса о возможности сочетанного применения метотрексата и лефлюномида с гепатопротекторами в пилотном экспериментальном исследовании на беспородных белых крысах, массой 180 — 280 г. изучено сочетанное применение метотрексата (1,7 мг/кг еженедельно внтутрибрюшинно) и эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) 80 мг/кг/сут (5 особей) и лефлюномида (10 мг/кг ежедневно внутрь через зонд) и ЭФЛ 80 мг/кг/сут (5 особей). Группы сравнения по 5 особей получали соответствующие дозы лефлюномида и метотрексат. Исследование проведено в соответствии с действующими «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных». Через 4 недели определялись уровни АСТ, АЛТ.

Результаты. Токсическое поражение печени, потребовавшее отмены препарата или снижения дозы в группе пациентов, получавших метотрексат, наблюдалась у 15 из 65 пациентов, в группе лефлюнамида — у 8 из 27 пациентов.

В пилотной животной модели медиана уровня АЛТ у получавших лефлюномид и ЭФЛ составил 45,85 мЕ/л (32,40 – 59,30), в группе, получавшей только лефлюномид 80,30 мЕ/л (66,30 – 83,80), $p = 0,05$. Уровень АСТ соответственно 107,30 мЕ/л (92,40 – 122,80) и 102,90 (66,30 – 130,85), $p = 0,70$. В группе, получавшей метотрексат и ЭФЛ медиана АЛТ составила 108,20 мЕ/л (94,20 – 111,70), у получавших метотрексат 69,07 мЕ/л (62,07 – 70,78), $p = 0,18$, АСТ 129,10 мЕ/л (129,10 – 130,90) и 143,09 мЕ/л (129,13 – 148,35), $p = 0,05$.

Обращает на себя внимание высокая частота выявления токсических поражений печени в реальной клинической практике при лечении больных ревматоидным артритом, не позволяющая использовать дозы препаратов, обеспечивающие достижение ремиссии или минимальной активности болезни. Данные экспериментального исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения возможности одновременного назначения гепатопротекторов и препаратов базисной терапии.

Количественное определение нового соединения с анксиолитической активностью ГМЛ-1 в таблетках

Илларионов А. А., Грушевская Л. Н., Сергеева М. С., Гаевая Л. М., Пятин Б. М.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, otopharm@mail.ru

Актуальность. ГМЛ-1, N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло [1, 2-а]пиразин-3-карбоксамид — новое соединение с анксиолитической активностью, синтезированное в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова». В результате фармакологических исследований была рекомендована лекарственная форма нового анксиолитика — таблетки, 1 мг. Настоящее исследование посвящено разработке методики количественного определения ГМЛ-1 в таблетках в рамках разработки нормативной документации на препарат.

Цель. Разработка методики количественного определения таблеток ГМЛ-1.

Материалы и методы. Исследование проведено на трех образцах таблеток ГМЛ-1 дозировкой 1 мг, в процессе разработки методики применялся рабочий стандартный образец (РСО) ГМЛ-1 (субстанция). Метод количественного определения — УФ-спектрофотометрия.

Результаты и их обсуждение. Основываясь на данных по растворимости, ГМЛ-1 извлекали из растертых таблеток этанолом при воздействии ультразвука в течение 20 мин. Извлечение фильтровали через шприцевой мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм (нейлон). Измерение оптической плотности испытуемых растворов и раствора РСО проводили в максимуме УФ-спектра ГМЛ-1 в этаноле — 257 нм, компоненты плацебо при этой длине волны электромагнитное излучение не поглощали и не мешали количественному определению. Характер зависимости оптической плотности от концентрации растворов ГМЛ-1 был изучен на модельных смесях субстанции ГМЛ-1 и плацебо, ГМЛ-1 из модельных смесей извлекали описанным выше способом. Линейная зависимость наблюдалась в интервале от 0,001 до 0,02 мг/мл (коэффициент корреляции 0,9996). В соответствии с полученным данным, была выбрана рабочая концентрация растворов ГМЛ-1 — 0,008 мг/мл.

На модельных смесях РСО ГМЛ-1 и плацебо было показано, что методика характеризуется достаточной правильностью и прецизионостью: относительная ошибка единичного измерения не превышала 2,7 %, доверительный интервал содержал 100 %, величина RSD составляла 1,03 %. Специфичность методики подтверждается отсутствием влияния компонентов плацебо на значения оптической плотности испытуемых растворов. Содержание примесей ГМЛ-1 в таблетках не превышает 0,6 % и не способно оказать значимое влияние на результаты количественного определения.

С помощью разработанной методики было проведено количественное определение ГМЛ-1 в серийных образцах таблеток, значения его лежали в пределах интервала от 0,91 до 0,97 мг/табл.

Выводы. Разработана и валидирована методика количественного определения ГМЛ-1 в таблетках, подтверждена ее правильность и прецизионность. Разработанная методика пригодна для количественного определения таблеток ГМЛ-1 и может быть рекомендована для включения в проект нормативной документации на препарат.

Фармакология в системе СПО — новые форматы преподавания

Илькевич Т. Г.

Московский областной медицинский колледж № 2, Московская обл., Раменское, ilktg@mail.ru

В аптеке фармакология необходима как одна из главных и основных наук. Объем мирового фармацевтического рынка растет быстрыми темпами. Сегодня на нем насчитывается более 200 тыс. наименований ЛС. В России в обороте находится более 19 тыс. зарегистрированных лекарств. Постоянно совершенствуются технологии производства и контроля качества лекарственных средств. Однако современное фармацевтическое образование не обеспечивает подготовку специалистов, удовлетворяющих современным экономическим условиям.

В процессе преподавания фармакологии в системе СПО по специальности подготовки 33.02.01 Фармация существует ряд проблем, таких как нехватка грамотных педагогических кадров, огромное количество аудиторных часов выделенное на освоение данной области и низкий уровень знаний и мотивации обучающихся. Анализ ФГОС и примерных программы подготовки специалистов среднего звена по специальности Фармация показал, что дисциплина фармакология и фармакогнозия объединены в Междисциплинарной курс (МДК) 01.01. Лекарствоведение, который входит в Профессиональный модуль (ПМ) 01. Реализация лекарственных средств (ЛС) и товаров аптечного ассортимента (ТАА). Анализ выделенные на освоение МДК 01.01. Лекарствоведение в ГБПОУ МО «Московский медицинский колледж № 2» Люберецкий филиал показал, что общее количество часов составляет 711 часов из них 252 часа теоретических занятий, 222 часа практических занятия и 237 часов предусмотрено для выполнения внеаудиторной самостоятельной работы. Запланированное количество часов предусматривает проведение занятий каждый день в течении всего учебного года.

В соответствии с вышесказанным, концепция образовательной среды разработанная в ГБПОУ МО «МОМК № 2» реализуется с применением современных образовательных технологий: IT — технологии, интерактивных технологий: модульное обучение, проектная деятельность, игротехнология и технология сотрудничества.

Весь учебный материал предусмотренный программой по МДК 01.01. Лекарствоведение разбит на модули. Каждый модуль состоит из двух разделов фармакология и фармакогнозия, что позволяет с одной стороны выставить временные рамки и ставить краткосрочные цели, а с другой более комплексно изучать материал по каждому модулю.

IT — технология реализуется через использовании и формирование навыков работы на практических занятиях и при выполнении ВСР электронных медицинских и фармацевтических баз данных: Федеральное руководство по использованию ЛС (формулярной системой), Регистр лекарственных средств и др., в целях оптимизации навыка поиска и критического оценивания полученной информации.

Элементы проектной технологии реализуются через выполнение творческих заданий на практических занятиях и при выполнении ВСР — составление майнд-карт (интеллект — карт) по фармакологическим группам и по отдельным препаратам, составление сводных таблиц по номенклатуре аптечного ассортимента по каждому модулю, заполнение словарей и составление памяток по особенностям применения ОТС — препаратов.

Элементы интерактивной технологии представлены на теоретических занятиях. Лекции проходят в «гибридном формате» 30 минут теория, а остальное время работа в группах, анализ и систематизация теоретического материала представленного в учебнике и справочнике М. Д. Машковского. Разработаны конспекты лекций в виде презентаций и интерактивных конспектов, что позволяет преподавателю визуализировать материал лекции, наглядно представить наименования ЛС, механизмы действия ЛС и побочные эффекты. Игротехнологии реализуются через применение метода — кейсов, практических ситуаций возникающих в аптеке, объединенных одной темой.

Таким образом в ГБПОУ МО «МОМК № 2» создается единое информационное и коммуникационное пространство обеспечивающее подготовку мобильных специалистов с фундаментальным профессиональным образованием и сформированными профессиональными компетентностями востребованными на фармацевтическом рынке.

Экспериментальная оценка эффективности кортексина при эрозивно-язвенном поражения желудка фенилбутазоном

Имаев А. Б., Муфазалова Н. А., Муфазалова Л. Ф., Крашенинникова С. В.

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, air-imaev@yandex.ru

Актуальность. Среди препаратов для лечения язвенной болезни желудка важное место занимают ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако сведения о повышении риска развития нейродегенеративных и иммуносупрессивных состояний при действии ИПП, обосновывают поиск более безопасных лекарственных препаратов. Кортексин — отечественный препарат, обладающий нейропротекторной активностью, оказывающий иммуномодулирующее, антиоксидантное и метаболическое действие. Учитывая значимую роль центральной нервной системы в нейрогуморальной регуляции состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и эффективность кортексина в лечении дисфункций ЖКТ у недоношенных детей, целью исследования явилось изучение влияние кортексина на состояние слизистой оболочки желудка (СОЖ) при ее эрозивно-язвенном повреждении фенилбутазоном (ФБ).

Материалы и методы. Работа выполнена на 90 крысах-самцах. Эрозивно-язвенное повреждение СОЖ вызывали фенилбутазоном. Кортексин вводили в 2-х дозах: 1 мг/кг в течение 10 дней (Корт 1) и 2 мг/кг 1-кратно (Корт 2), в качестве препарата сравнения — омепразол (Омез). Животные были разделены на 6 групп: 1 — ФБ; 2 — ФБ + Омез; 3 — ФБ + Корт 1; 4 — ФБ + Омез + Корт 1; 5 — ФБ + Корт 2; 6 — ФБ + Омез + + Корт 2. Через сутки после введения ФБ извлекали желудки и определяли: процент животных с язвами (Жя, %), структуру и площадь деструкций СОЖ, общее количество дефектов (ОКД) СОЖ в группе и в пересчете на одну крысу, среднюю площадь язвенных дефектов (ЯД) СОЖ в группе (Sя ср), язвенный индекс (ЯИ) и противоязвенную активность (ПЯА). Для статистической обработки использовали стандартный пакет MS Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. При введении ФБ ЯД СОЖ наблюдался у 100 % животных. На 1 крысу приходилось 6,67 ЯД СОЖ, $S_{я\ ср}$ составила 1,21 мм^2, ЯИ — 1,21. В группе «ФБ+Омез» число животных с ЯД снизилось в 4 раза, общее количество ЯД — в 8,8 раза, а на 1 крысу — в 10 раз, $S_{я\ ср}$ уменьшилась в 4,2 раза. ЯИ составил 0,073, ПЯА — 93,9 %, что подтверждает высокую противоязвенную активность омепразола. Курсовое введение кортексина уменьшило число животных с ЯД СОЖ на 40 %, а количество язв на 1 крысу — в 2 раза. ЯИ составил 0,68, т.е. снизился в 1,77 раза (по сравнению с группой «ФБ»), ПЯА составила 43,8 %. В группе «ФБ + Омез + + Корт 1» количество животных с язвами уменьшилось на 70 %, общее число ЯД СОЖ в группе, как и на 1 крысу, — в 10 раз, а $S_{я\ ср}$ — в 2 раза. ЯИ составил 0,23, ПЯА — 80,9 %. В этой группе не только сохранялся, но и улучшался эффект омепразола, о чем свидетельствовало полное отсутствие крупных дефектов СОЖ. Однократное введение кортексина в большей дозе (2 мг/кг) оказалось эффективнее курсового: число крыс с язвами снизилось на 60 %, а количество язв на 1 крысу — более чем в 7 раз. ЯИ составил 0,25, т.е. уменьшился в 4,84 раза (по сравнению с группой «ФБ»), ПЯА составила 79,3 %. В группе «ФБ+Омез+Корт 2» ЯД наблюдался лишь у 36 % крыс, общее количество ЯД уменьшилось в 9 раз, на 1 крысу — в 5 раз, а $S_{я\ ср}$ — в 3 раза. ЯИ составил 0,16, т.е. снизился в 7,56 раз (по сравнению с группой «ФБ»), ПЯА составила 86,8 %. Полученные данные свидетельствуют об уменьшении кортексином эрозивно-язвенного поражения СОЖ при воздействии фенилбутазона.

Выводы. 1. Кортексин оказывает гастрозащитное действие на модели фенилбутазоновой язвы, более выраженное при 1-кратном введении в дозе 2 мг/кг. 2. Сочетанное применение

омепразола и кортексина выявило большую эффективность в комбинации с кортексином в дозе 2 мг/кг.

Изучение антиишемической активности дипептидного миметика 4-ой петли фактора роста нервов на модели острой ишемии миокарда

Ионова Е. О., Пекельдина Е. С., Цорин И. Б., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, Россия, mrakusha26@rambler.ru

Согласно современным представлениям NGF является одним из ключевых эндогенных регуляторов ангиогенеза. Показано, что при взаимодействии NGF со специфичными для него TrkA рецепторами, расположенными на поверхности мембран эндотелиальных клеток сосудов, активируются внутриклеточные сигнальные каскады, инициирующие ангиогенез [Blais M. et al., 2013]. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова в результате многолетних фундаментальных исследований под руководством член.-корр. РАН Т. А. Гудашевой синтезирована группа миметиков 4-ой петли фактора роста нервов (NGF), один из которых — дипептид ГК-2 обладает свойствами агониста специфичных для NGF TrkA рецепторов [Гудашева Т. А. с соавт., 2014]. Ранее нами в экспериментах *in vitro*, выполненных на культуре изолированных клеток эндотелия человека (HUVEC), было показано, что соединение ГК-2 стимулирует ангиогенез и по своей ангиогенной активности, как минимум, не уступает эталону NGF [Крыжановский. с соавт., 2015].

Целью настоящего исследования явилось изучение кардиопротективных эффектов соединения ГК-2 на модели острого инфаркта у крыс.

Острый инфаркт миокарда воспроизводили по методу Селье. При помощи эхокардиографии в динамике оценивали влияние соединения ГК-2 на состояние внутрисердечной гемодинамики. Измерения производили в условиях закрытой грудной клетки и спонтанного дыхания в одномерном М- и двухмерном В-модальных режимах при положении датчика эхокардиографа в парастернальной позиции по длинной оси. В М-модальном режиме оценивали конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры левого желудочка сердца, затем по методу Teichholz рассчитывали такие показатели насосной функции сердца, как фракция выброса (ФВ), фракция укорочения (ФУ), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО) левого желудочка, а также ударный объем сердца. Измерения проводили, как минимум, по пяти последовательным сердечным циклам.

Животных рандомизировали на 2 группы: 1-я (n = 13) — контроль, 2-я (n = 10) — животные, получавшие соединение ГК-2 (1 мг/кг/сутки, в/б) ежедневно в течение 14 дней, первая инъекция — через 60 минут после окончания оперативного вмешательства. Животные контрольной группы по аналогичной схеме получали 1 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида.

Как следует из полученных данных, у животных контрольной группы наблюдалась динамическая дилатация полостей левого желудочка сердца. Так, например, в период с 7-го по 14-й день от момента воспроизведения коронарной окклюзии КСР левого желудочка сердца увеличился на 0,51 мм — соответственно 3,67 ± 0,63 и 3,16 ± 0,18 мм, тогда как у животных, получавших соединение ГК-2, этот показатель практически не изменился и составлял соответственно 3,57 ± 0,15 и 3,54 ± 0,16 мм ($p \approx 0{,}0037$). Аналогичная динамика отмечена и в отношении КДР ($p \approx 0{,}012$).

Эти результаты свидетельствуют о том, что систематическая экспериментальная терапия агонистом TrkA рецепторов соединением ГК-2 препятствует развитию постинфактного патологического ремоделирования левого желудочка сердца, что, по всей видимости, обусловлено его способностью стимулировать неоангиогенез в ишемизированной области миокарда, т.е. соединение ГК-2 обладает не только ангиогенной, но и противоишемической активностью.

Афобазол восстанавливает содержание дофамина в стриатуме мышей на экспериментальной модели болезни Паркинсона

Кадников И. А., Воронин М. В., Середенин С. Б.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, ikadnikov@gmail.com

Актуальность. Анксиолитик афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензимидазола дигидрохлорид) синтезирован и фармакологически изучен в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова. Среди мишеней афобазола радиолигандным методом *in vitro* зарегистрирован sigma-1 рецептор-шаперон (Sigma1R; [^{3}H](+)-pentazocine IC50 = 7.1E-6 M) и MT_3 рецептор ([^{125}I]2-iodomelatonin IC50 = 9.9E-7 M), регуляторный сайт фермента Quinone Reductase 2 (NQO2). В экспериментах *in vitro* установлена зависимость цитопротекторного действия афобазола как от Sigma1R, так и NQO2. Известно, что в патогенез болезни Паркинсона включены процессы накопления белков с нарушенной конформацией и образования токсичных хинонных производных дофамина. Поэтому регуляция афобазолом Sigma1R и NQO2 представляется перспективной для достижения нейропротекторного действия.

Цель. Установить влияние афобазола на содержание моноаминов в стриатуме мышей ICR на экспериментальной болезни Паркинсона с введением 6-гидроксидофамина (6-OHDA).

Методы. Унилатеральное интрастриальное введение 6-OHDA, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с электрохимической детекцией.

Результаты. Однократное интрастриальное введение модельного нейротоксина 6-OHDA (5 мкг) через 14 суток вызвало снижение содержания дофамина в повреждённом стриатуме, не влияя на уровень дофамина и его метаболитов в интактном стриатуме модельных животных. Полученные данные свидетельствуют о ретроградной гибели нейронов чёрной субстанции. Терапевтическое введение афобазола модельным животным в дозе 2,5 мг/кг, в/б, в течение 14 суток восстанавливало уровень дофамина до контрольных значений. Введение модельным животным селективного антагониста Sigma1R BD-1047 в дозе 3 мг/кг, в/б, за 30 минут до инъекции афобазола препятствовало развитию эффекта препарата на содержание дофамина в повреждённом стриатуме. Основной метаболит афобазола М-11 (2-[2-(3-oxomorpholin-4-il)-ethylthio]-5-ethoxybenzimidazole hydrochloride) избирательно взаимодействующий с мелатонинзависимым регуляторным сайтом NQO2, в дозе 2,5 мг/кг в/б уступал в эффективности афобазолу, не изменяя сниженный уровень дофамина, но восстанавливал его содержание при увеличении дозы до 7,5 мг/кг в/б.

Выводы. Афобазол восстанавливает содержание дофамина в стриатуме повреждённом 6-OHDA за счёт воздействия на Sigma1R и NQO2.

Влияние экстракта Цимицифуги на условно-рефлекторную деятельность овариоэктомированных крыс на фоне введения 17β–эстрадиола и Тамоксифена

Казакова С. Б., Масалова О. О.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, molga@mail15.com

Актуальность. Согласно современным клиническим и экспериментальным данным дефицит эстрогенов приводит к нарушению условно-рефлекторной деятельности, когнитивных функций и эмоционального статуса. При этом, заместительная гормональная терапия сопряжена со значительным риском развития побочных эффектов и частыми противопоказаниями.

Целью настоящей работы являлась оценка влияния экстракта Цимицифуги (20мг/кг, в/б), введенного изолированно, и в комбинации с Тамоксифеном (10 мг/кг, в/б) и 17β-эстрадиолом (0,5 мкг на крысу, в/м) в течение 14 дней на поведенческий и гормональный статус взрослых овариоэктомированных (ОЭ) самок крыс.

Материалы и методы исследования. Условно-рефлекторную деятельность оценивали на модели условной реакции пассивного избегания (УРПИ). Уровень половых гормонов в крови определяли методом ИФА с помощью тест-наборов *in vitro*. Статистическая обработка полученных результатов про-

водилась методом one-way ANOVA с последующим post-hoc анализом с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics17.0.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что хроническое введение Тамоксифена интактным животным не нарушает воспроизведение навыка в модели УРПИ. Овариоэктомия значительно снижает воспроизведение УРПИ. На фоне ведения 17β-эстрадиола у ОЭ крыс частота воспроизведения УРПИ возрастает до 60 %, на фоне изолированного введения Тамоксифена — до 80 %, на фоне изолированного введения экстракта Цимицифуги — до 90 %. Комбинированное введение 17β-эстрадиола и экстракта Цимицифуги и комбинированное введение Тамоксифена и экстракта Цимицифуги сопровождается полным воспроизведением УРПИ у ОЭ животных при тестировании через 24 часа. Гормональный анализ показал, что при комбинированном введении ОЭ самкам Тамоксифена и экстракта Цимицифуги уровень ФСГ в крови был снижен по сравнению с ОЭ крысами (контроль 1) ($p < 0,05$), и достоверно повышался ($p < 0,005$) по сравнению с ОЭ животными, получавшими 17β–эстрадиол (контроль 2). В то же время, концентрация ЛГ в сыворотке крови достоверно снижалась по сравнению и с контролем 1, и с контролем 2. Уровень прогестерона был незначительно повышен. Содержание эстрадиола в крови было более высоким по сравнению с контролем 1 и в сравнении с экспериментальными группами, которые получали только экстракт Цимицифуги, или только Тамоксифен. Таким образом, Тамоксифен и экстракт Цимицифуги улучшают воспроизведение УРПИ в условиях овариоэктомии. Представляет интерес возможность использования этих препаратов с целью восстановления уровня половых гормонов в климактерическом периоде и при вынужденной ОЭ в репродуктивном возрасте, а также коррекции побочных эффектов эстрадиола при длительной монотерапии.

Выводы. Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (Тамоксифен) и фитоэстрогены (экстракт Цимицифуги) способствуют полноценному восстановлению процесса воспроизведения следа памяти в условиях ОЭ.

Обеспеченность магнием как модулирующий фактор антидепрессивного действие холина альфосцерата

Калачева А. Г., Гришина Т. Р., Копицына У. Е.

Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново, alla kalacheva@mail.ru

Актуальность. В настоящее время в популяции распространены гипомагниевые состояния. Оптимальное значение уровня магния определяется лишь у 14 % женщин и 27 % мужчин, у 74 % женщин и 55 % мужчин находится в нижнем сегменте референтных значений. В собственных исследованиях пациентов пограничного отделения Костромской областной психиатрической больницы было выявлено, что у 47,5 % всех обследуемых показатели магния в плазме крови приближаются к нижней границе референтных значений, а содержание уровня магния в эритроцитах было на порядок ниже, отличаясь от показателей группы сравнения в 8 раз. В исследованиях ряда авторов показано, что дефицит магния является одной из основных причин большинства депрессивных состояний. Наиболее распространенная гипотеза развития депрессии — моноаминергическая, она связывает патогенез заболевания с дефицитом серотонина, дофамина и норадреналина в структурах головного мозга, что приводит не только к эмоциональной, но и когнитивной дисфункции, требуя коррекции этих нарушений. Одним из препаратов для коррекции когнитивных расстройств является центральный холиностимулятор холина альфосцерат (церетон). Он обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах, стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина, но в классическом описании препарата отсутствуют сведения об антидепрессивном эффекте и его влиянии на обмен катехоламинов.

Цель исследования: определение антидепрессивного эффекта холина альфосцерата и уровня моноаминооксидазы (МАО) мозга на модели гипомагниевого состояния у крыс.

Материалы и методы: эксперимент проведен на 36 лабораторных крысах обоего пола массой 180 – 260 грамм, отличавшихся разной обеспеченностью магнием. Животные были разделены на 6 групп. Крысы 1 и 2 группы получали стандартную диету. У животных 3, 4, 5 и 6 групп воспроизводилась модель гипомагниевого состояния путем назначения специальной диеты. В 4, 5 и 6 группе диету модифицировали дополнительным введением раствора хлорида натрия в качестве питьевой жидкости. Животные 2 и 5 группы получали питьевой раствор пидолата магния в дозе 0,0015 г/100 г массы в сутки через желудочный зонд. Крысам 5 и 6 группы вводили раствор холина альфосцерата в дозе 1,43 мг/100 г массы в сутки внутримышечно. Оценивалось ориентировочно-исследовательское поведение в тесте «открытое поле». На 31 день всем крысам создавалась модель депрессивного состояния по методике принудительного плавания Порсолта. В головном мозге спектрофотометрически определялась активность моноаминооксидазы (МАО). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6,0.

Полученные результаты показали, что гипомагниевая диета достоверно ухудшает эмоциональное состояние крыс, повышая период иммобилизации и уменьшая время активного плавания в тесте Порсолта, приводит к повышению индекса депрессивности. У крыс, находившихся на гипомагниевой/гипернатриевой диете, установлено снижение ориентировочно-исследовательской активности по сравнению с контролем, что усугубляет депрессию. Введение холина альфосцерата у животных значимо увеличивает частоту заглядываний в норки по сравнению с крысами, находившимися в тех же условиях без лекарственной коррекции, снижает индекс депрессивности. Холина альфосцерат и его комбинация с препаратом магния достоверно увеличивают содержание МАО в тканях мозга по сравнению с контролем и гипомагниевой диетой, что можно расценивать как косвенный признак повышения содержания катехоламинов, объясняющий антидепрессивное действие холиностимулятора. В группе, получающей только холина альфосцерат, активность МАО была ниже, чем в комбинации с магнийсодержащим препаратом. Выводы: дотации магния уменьшают катехоламиновые воздействия; холина альфосцерат оказывает антидепрессивный эффект при низкой обеспеченности магнием, сопровождающейся увеличением содержания МАО.

Фармакокинетика и тканевое распределение убихинола при внутривенном введении

Каленикова Е. И., Городецкая Е. А., Оболенская О. А., Шаповал Н., Медведев О. С.

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, o.obolenskaia@mail.ru

Актуальность исследования определяется необходимостью изучения восстановленной формы коэнзима Q10 — убихинола как самостоятельного фармакологического агента.

Цель — изучение фармакокинетики убихинола (отечественная инновационная форма — 1 % раствор для парентерального введения) в плазме крови и органах крыс на протяжении 8-ми суток после его внутривенного введения.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на взрослых крысах-самцах Wistar. Фармакокинетика препарата в плазме и органах крыс изучена при однократном внутривенном введении (30 мг/кг) с использованием временных точек: 0, 0.25, 2, 8, 24, 48, 96, 192 часа после инъекции. Определение содержания убихинола и общей концентрации CoQ10 проводили методом ВЭЖХ с электрохимическим детектированием. Различия между группами оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. После внутривенного введения убихинола на протяжении всего исследуемого периода наблюдали повышенные уровни CoQ10 в плазме, которые, постепенно снижаясь, к 8 суткам все еще превышали фоновые. По результатам исследования построена кинетическая кривая зависимости «концентрация CoQ10 в плазме — время» и рассчитаны основные фармакокинетические параметры с помощью программы «Kinetica 5.0» (Thermo Fisher Scientific, USA). Фармакокинетика препарата описывается уравнением биэкспоненциальной функции $C_t = 466,61 \cdot \exp(-0,0630 \cdot t) + 2,86 \cdot \exp(-0,00606 \cdot t)$, где C — концентрация CoQ10 в мкг/мл, что соответствует двухкамерной модели распределения. Первая фаза кинетической кривой убихинола соответствует распределению препарата по внутренним органам и тканям и продолжается около суток: время полураспределения $t\,S_\alpha = 11$ ч, константа распределения (kα) = 0.063 $ч^{-1}$. Затем

скорость снижения концентрации в крови существенно замедляется, указывая на начало фазы элиминации с периодом полувыведения $t\,S_{el}$ = 114,4 ч и константой элиминации 0,006/ч. Объем распределения — 10,5 л/кг. Рассчитанная величина общего клиренса составила 3,7 мл/ч/кг. В сердце однократное внутривенное введение препарата обеспечивало повышение ($p < 0.05$) содержания CoQ10 в 2,5 раза уже за первые 15 минут и поддержание этих уровней в течение 8 часов. В последующем уровни постепенно снижались; к 96 часам все еще в 1,5 раза превышали фоновые, а к концу 8-х суток уже не отличались от них. В головном мозге после внутривенной инъекции препарата спустя 0,25, 2, 8, 24, 48, 96 часов определялись достоверно повышенные тканевые уровни CoQ10: на 107 %, 73 %, 69 %, 45 %, 43 %, 47 %, соответственно ($p < 0.05$). К 8-м суткам уровни CoQ10 в головном мозге уже не отличались от фоновых показателей. В печени CoQ10 накапливался на протяжении первых суток: к 24 часам максимальные значения превышали фоновые в 20 раз ($p < 0.05$). После 48 часов тканевые уровни снижались постепенно и к 8-м суткам все еще в 7 раз превышали фоновые. В почках максимальная концентрация наблюдалась уже через 0,25 ч после введения и превышала фоновые значения в 3,5 раза ($p < 0.05$). Затем содержание CoQ10 постепенно снижалось, оставаясь повышенным на протяжении 96 ч.

Выводы. Представленные данные доказывают, что введенный внутривенно убихинол проникает в потенциальные органы-мишени — головной мозг и миокард. Однократное введение обеспечивает длительное сохранение повышенных тканевых уровней коэнзима Q10 и усиление антиоксидантной защиты, что потенциально важно для лечения острых ишемических состояний.

Работа выполнена за счет гранта РНФ 14-15-00126.

Изучение влияния комбинации гимантана и пирибедила у мышей C57BL/6 с МФТП-вызванным паркинсоническим синдромом

Калинина А. П., Капица И. Г., Иванова Е. А., Воронина Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, viburnum.fbm@gmail.com

Терапия болезни Паркинсона (БП) основана на применении препаратов, влияющих, в основном, на дофаминергическую систему (L-ДОФА, ингибиторы ферментов, участвующих в метаболизме дофамина, агонисты дофаминергических рецепторов (АДР), производные адамантана). Препараты L-ДОФЫ (леводопа) применяются на поздних стадиях БП, обычно в комбинациях с ингибиторами ДОФА-карбоксилазы. Однако при длительном применении леводопы ее эффективность снижается, проявляется ее дискинетический эффект (Zesiewicz TA et al., 2007). До назначения леводопы применяются АДР, производные адамантана, ингибиторы КОМТ и МАО-В. Целесообразно рассматривать эти же препараты в качестве комплексной терапии развернутых стадий БП для снижения эффективной дозы леводопы и риска развития осложнений. Гимантан — оригинальный отечественный препарат из группы производных адамантана, неконкурентный блокатор ионного канала NMDA рецепторов, который обладает высокой активностью и широким спектром противопаркинсонических эффектов (Непоклонов А. В., 2013; Катунина Е. А., и др., 2008; Вальдман Е. А., и др., 1999). Кроме того, при комбинированном применении гимантана с леводопой снижается дискинетический эффект (Капица И. Г., 2014). Пирибедил — агонист D_2 и D_3 рецепторов, который является одним из наиболее безопасных и эффективных представителей данной группы (Гехт А. Б., 2002). Показано, что пирибедил способствует уменьшению выраженности основных двигательных симптомов БП (Пилипович А. А., Голубев В. Л., 2017).

Целью исследования являлась оценка комбинированного действия данных препаратов в сравнении с монотерапией. Использовали: гимантан в дозе 10 мг/кг внб — «Гимантана гидрохлорид», НИИ фармакологии имени В. В. Закусова; пирибедил в дозе 50 мг/кг внб — «Проноран», таблетки, «Сервье», Франция. Оценку эффективности веществ проводили на модели МФТП-вызванного паркинсонического синдрома (ПС) на мышах линии C57BL/6 (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, 2012). Исследуемые препараты и их комбинации вводили мышам за 30 мин до МФТП (30 мг/кг внб). Противопаркинсоническая активность веществ и их комбинации оценивалась по изменению ригидности (тест «длина шага» (Stride Length Test)) и олигокинезии (тесты «вращающийся стержень» (Rota Rod Test), «вертикальный стержень» (Pole Test), поведение в актометре), вызванные введением МФТП. Дополнительно, через 48 ч после введения МФТП проводили оценку каталепсии, индуцированной введением малой дозы галоперидола (0,1 мг/кг внб).

Результаты. В тесте оценки ригидности длина шага у мышей группы «МФТП» была на 60 % меньше, чем в контроле. На фоне комбинированной терапии гимантаном (в дозе 10 мг/кг) и пирибедилом (в дозе 50 мг/кг) выраженность ригидности достоверно снижалась по сравнению с группой МФТП, в отличие от монотерапии как гимантаном, так и пирибедилом, не оказавших влияния на данный параметр. Выраженность олигокинезии на фоне введения МФТП проявлялась в значительном увеличении времени выполнения моторных задач в тесте «вертикальный стержень» и «вращающийся стержень», снижении количества горизонтальных перемещений мышей в актометре по сравнению с контрольной группой. На фоне комбинированной терапии гимантаном и пирибедилом показатели, оцениваемые в тесте «вертикальный стержень» (время поворота и время спуска с верхушки стержня), превышали соответствующие значения группы «МФТП» в 2,2 ($p < 0.05$) и 1,3 раз, а в тесте «вращающийся стержень» — в 2 раза ($p < 0.05$). На фоне введения галоперидола (0.1 мг/кг) у животных с ПС отмечалась выраженная каталепсия, которая снижалась в 6,2 раза при введении комбинации ($p < 0.001$), в 2 раза — гимантана ($p < 0.05$) и не изменялась на фоне пирибедила. Таким образом, комбинированная терапия гимантаном и пирибедилом имеет большую эффективность по сравнению с монотерапией.

Роль нейростероидной системы в реализации фармакологического контроля эмоциональных состояний

Калинина Т. С., Шимширт А. А., Кудряшов Н. В., Королев А. О., Волкова А. В., Воронина Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, tat.calinina2009@yandex.ru

Перспективным подходом для разработки новых мишеней фармакологической коррекции депрессивно-тревожных расстройств, в том числе и резистентных форм патологии, является понимание регуляции между системой синтеза эндогенных нейростероидов и активностью нейрохимических систем, которые является ключевыми звеньями в формировании уровня тревожности у животных и человека. Синтез нейростероидов в мозге является консервативным свойством позвоночных и необходим для реализации реакции организма на стресс. В данной работе проверяется гипотеза о приоритетной роли нейростероидной системы в регуляции эмоциональных реакций млекопитающих и их коррекции анксиолитиками (диазепама, афобазола, мексидола) и антидепрессантами (амитриптилин, флуоксетин, флувоксамин) с разным механизмом действия. Для решения поставленной задачи на первом этапе было изучено влияние селективной фармакологической блокады отдельных этапов нейростероидогенеза (активности митохондриального траслокационного белка 18 кДа (TSPO18), ферментов 3α-гидроксистероидной оксидоредуктазы и 5α-редуктазы) на тревожные реакции при использовании моделей «ситуационной» (адаптивной) и «патологической» (врожденной) тревоги на грызунах, в том числе на мышах (самцах) с альтернативным фенотипом реагирования на эмоциональный стресс. На втором этапе, в аналогичных экспериментальных условиях были изучены эффекты психотропных препаратов. На третьем этапе осуществлена оценка влияния состояния нейростероидогенеза на эффекты диазепама и афобазола в условиях острого стресса. Установлено, что на модели «патологической» тревоги, снижение функциональной активности TSPO18 не изменяет тревожные реакции у мышей, в то время как фармакологическая блокада 5альфа-редуктазы подавляет тревожные реакции, что обычно наблюдается при действии анксиолитиков и антидепрессантов. Острый стресс усиливает «ситуационные» тревожные реакции, но при этом подавляет проявления «патологической» тревоги. При моделировании «ситуационной» тревоги нарушение нейростероидогенеза вызывает усиление тревожного поведения у грызунов разных видов (мышей и крыс) и генотипов (мышей инбредных линий BALB/c и C57Bl/6), что фено-

менологически имеет сходство с нарушениями, возникающими при снижении функциональной активности ГАМК$_A$-рецепторов. При этом селективная блокада TSPO18 приводит к усилению тревожных реакций у мышей BALB/c, тогда как у мышей C57Bl/6 аналогичное по глубине эффекта усиление тревоги наблюдается при ингибировании 5альфа-редуктазы. Как стресс, так и изменение нейростероидогенеза, не только влияют на глубину эффекта анксиолитиков и антидепрессантов, но в ряде случаев приводят к инверсии их психотропной активности. Блокада 5альфа-редуктазы ослабляет анксиолитический эффект диазепема, подавление функциональной активности TSPO18 — поведенческие эффекты афобазола. Лиганды сигма-1 рецептора (афобазол, флувоксамин) потенцируют поведенческие эффекты блокады 5альфа-редуктазы. Полученные результаты указывают на наличие взаимодействия сигма-1 рецептора и 5альфа-редуктазы, которое может опосредоваться через сопряжение метаболических путей, активируемых каждым из белков. Зависимость фармакологического эффекта лигандов сигма-1 рецептора от функциональной активности TSPO18 может обусловливать зависимость их эффекта от стресса. Полученные данные о влиянии состояния системы нейростероидогенеза на фармакодинамику известных анксиолитиков и антидепрессантов, механизм действия которых не связывают с активностью стероидной системы, свидетельствуют о перспективности рассмотрения основных ферментов нейростероидогенеза в качестве самостоятельных перспективных мишеней при создании психотропных препаратов нового поколения.

Влияние флуоксетина, мелатонина и их комбинации на динамику циркадианного ритма локомоции крыс

Каминская О. В., Попов А. В., Арушанян Э. Б.

Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь, kaminskaya.olga2014@yandex.ru

Актуальность. Психической депрессии аккомпанирует циркадианная дизритмия. Между тем у эпифиза обнаружены ритм стабилизирующие свойства и способность модифицировать фармакологическую активность психотропных средств, минимизируя их побочные эффекты.

Цель. Изучить влияние изолированного и сочетанного применения мелатонина и флуоксетина в подпороговых дозах на стрессорную перестройку ритма циркадианной локомоции крыс.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 50 белых беспородных крысах-самцах. Для регистрации циркадианной активности животных помещали в изолированные подвижные боксы с автоматической подачей пищи и воды. После 3-х дневной адаптации их к условиям бокса в дальнейшем непрерывно (на протяжении 6 суток) количественно учитывали число переходов по клетке. Предварительно всех животных поделили на 5 групп (по 10 особей): интактные, получавшие инъекции физиологический раствор (контрольная серия), флуоксетина (5 мг/кг), мелатонина (0,5 мг/кг) в виде препарата мелаксена (фирмы Юнифарм, США), а также их комбинацию. Все вещества применялись ежедневно внутрибрюшинно, в эквивалентных объёмах жидкости, в течение 10 суток. Рассчитывали как статические показатели (общую двигательную активность животных и отдельно число совершаемых движений за световой и темновой периоды), так и динамические характеристики (спектральная мощность, амплтуда и акрофаза).

Результаты. У интактных крыс рисунок первичных хронограмм околосуточной подвижности имел типичный для ночных животных вид с максимумом подвижности в тёмное время суток. Введение физиологического раствора контрольной группе животных, сопровождалось реорганизацией хронограмм циркадианной локомоции. По сравнению с интактными животными происходило некоторое, усиление общей двигательной активности с постепенным увеличением амплитуды ритма. Флуоксетин в дозе (5 мг/кг), при сравнении с контрольной группой, ограничивал спонтанную двигательную активность животных, смещал акрофазу ритма на более ранние ночные часы, незначительно увеличивал ее миграцию. Мелатонин не нарушал динамики суточного ритма двигательной активности крыс, зато отчетливо предупреждал вызванную стрессом дизритмию. В структуре спектра препарат снижал мощность ультрадианных (14 – 25 ч) и короткопериодных (2 – 4 ч) волн. В комбинации, эффект исследуемых веществ, судя по основным показателям, (двигательная активность, амплитуда колебаний, акрофаза ритма, ее миграция) приближался к значениям у интактной группы.

Вывод. Мелатонин оптимизирует антидепрессивное действие флуоксетина, что позволяет рекомендовать сочетанное использование мелатонина в практике лечения депрессивного состояния.

Лекарственно-индуцированное поражение печени на фоне специфической химиотерапии у больных туберкулезом легких, носителей полиморфных аллелей гена N-ацетилтрансферазы второго типа (NAT2)

Кантемирова Б. И., Галимзянов Х. М., Степанова Н. А.

Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, niikipagma@mail.ru

Общепринятая полихимиотерапия туберкулеза предполагает длительное и одновременное назначение нескольких противотуберкулезных препаратов (ПТП), являющихся, в большинстве своем, липофильными соединениями и нуждающихся в биотрансформации. По данным различных авторов частота лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП) на фоне противотуберкулезной полихимиотерапии варьирует в пределах 5,4–67,7 % и более (Возненко А. А., 2012; Aziz H., 2006; Babalik A., 2012).

Противотуберкулезные препараты (ПТП) подвергаются в организме биотраснформации, в том числе и ацетилированию, осуществляемому ферментом N-ацетилтрансферазой и коферментом А. Интенсивность ацетилирования в организме человека контролируется наследственно-обусловленным генотипом и фенотипическими факторами — экспрессией β_2-адренорецепторов, присутствием ингибиторов или индукторов метаболизма и др. Известно, что 70 – 90 % изониазида метаболизируется окислением при участии ферментов CYP2E1 и CYP2C9, в результате чего образуется нетоксичная изоникотиновая кислота. Около 10 – 30 % препарата метаболизируется ацетилированием при участии NAT2. Конечным продуктом ацетилирования является ацетилгидразин, обладающий выраженной гепатотоксичностью. В литературе имеются противоречивые данные о сравнительной частоте возникновения ЛИПП у пациентов, больных туберкулезом — носителей «быстрых» и «медленных» аллелей NAT2.

Цель исследования — изучить полиморфизм генов N-ацетилтрансферазы второго типа (NAT2) у пациентов, больных туберкулезом легких; оценить сроки появления и клиническую выраженность ЛИПП на фоне специфической химиотерапии.

Материалы и методы. Обследовано и пролечено 82 впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких, получавших лечение в ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», стационар № 1, в 2014 – 42015 гг. Мужчин было 48 человек (58,5 %), женщин 34 (41,5 %) в возрасте 18 — 56 лет. Диагностированы следующие клинические формы туберкулёза легких: диссеминированный — 26 (31,7 %), инфильтративный — 37 (45,1 %), кавернозный — 2 (2,4 %), фиброзно-кавернозный — 15 (18,3 %), цирротический — 2 (2,4 %). При поступлении в стационар у всех пациентов показатели функциональных проб печени были в пределах физиологической нормы. Определение полиморфизма гена NAT$_2$ осуществляли методом полимеразной цепной реакции. Все пациенты были разделены на две группы: 1-я «медленные ацетиляторы» — 50 (61 %) и 2-я «быстрые ацетиляторы» — 32 (39 %). Все пациенты в группах сравнения получали лечение согласно основным положениям приказа МЗ РФ № 109 от 21. 03. 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ».

Результаты и обсуждения. На фоне специфической терапии у всех пациентов были отмечены клинико-лабораторные проявления ЛИПП (тошнота, рвота, иктеричность склер, увеличение трансаминаз). У быстрых ацетиляторов признаки ЛИПП отмечались уже в первые 20 дней приема ПТП, были более выраженными и сохранялись в течение 22 – 26 дней на фоне дезинтоксикационной и гепатопротективной терапии (r = 0,7; p < 0,01). Появление в такие короткие сроки ЛИПП у быстрых ацетиляторов, на наш взгляд, можно объяснить накоп-

лением в течение короткого времени токсичного ацетилгидразина. У носителей медленных аллелей NAT2 клинические проявления ЛИПП появлялись после 20 дня специфической терапии, имели меньшую интенсивность и более быстро регрессировали, в среднем на 12 – 16 сутки симптоматической терапии.

Доклинические исследования активной субстанции мускуса кабарги для разработки на его основе инновационных препаратов

Капанадзе Г. Д., Гасанов М. Т., Дуля М. С., Ревякин А. О., Петрова Н. В.

Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России, Московская обл., Светлые горы, scbmt@yandex.ru

Актуальность. В ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» была разработана Программа по получению инновационных лекарственных средств, включающих фармакологические активные компоненты мускуса кабарги.

Цель. Изучение фармакологически активных компонентов мускуса кабарги для создания инновационных лекарственных средств.

Материалы и методы. В работе использовались методы: газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) с дериватизацией силилированием, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме «реального времени», анализ фрагментации ДНК с помощью метода TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling), анализ фрагментации ДНК с помощью SCD (sperm chromatin dispersion) теста, анализ фрагментации ДНК с помощью метода диффузии ДНК в геле агарозы, общепринятые методы для изучения острой и хронической токсичности новых лекарственных средств. Материалом для изучения служили мускус сибирской кабарги и выделенная из него активная субстанция и ее компоненты.

Результаты и их обсуждение. Для идентификации и качественной оценки мускуса кабарги разработана ПЦР-система, позволяющая осуществлять скрининг в режиме «реального времени» маркерного гена 16S рибосомальной РНК, присущей только сибирской кабарге. Молекулярно-генетический анализ показал повышение экспрессии Hif (Hypoxia-inducible factors) системы.

Установлены оптимальные условия экстракции биологически активных веществ и лиофилизации мускуса на их основе. Компоненты секрета мускуса идентифицированы методом ГХ-МС с дериватизацией силилированием.

Группа андростероидов является маркерным показателем в задачах фенотипирования, идентификации и входного контроля биологического сырья, что является критерием нормирования при разработке субстанции и готовых лекарственных форм.

Соединения андростероидной группы мускуса осуществляют прямое активирующее воздействие на ядерные стероидные рецепторы. Это способствует повышению выносливости и работоспособности, неспецифической резистентности организма, ускорению репаративных процессов, обеспечивает увеличение мышечной массы, усиливает либидо, улучшает эректильную функцию и половую активность, активирует сперматогенез у человека.

В тестах по исследованию протекторного действия субстанции на фрагментацию ДНК сперматозоидов крыс, индуцированную цитостатистиком с помощью метода TUNEL, SCD и диффузии ДНК в геле агарозы показано, что выделенная субстанция оказывает восстанавливающий эффект после воздействия алкилирующих цитостатиков, существенно снижает долю сперматозоидов с фрагментированной ДНК, повышает репродуктивные функции самцов лабораторных животных (крысы, мини-свиньи).

Разработана технология лабораторного получения активной субстанции для наработки исследуемых препаратов на основе мускуса кабарги, а так же методология анализа и контроля качества активной субстанции методом ГХ-МС на разных этапах экстрагирования с последующей дериватизацией, проведены работы по верификации качества субстанции, оценка токсичности в остром и хроническом эксперименте.

Выводы. Полученная из мускуса кабарги активная субстанция содержит мажорную андростероидную группу и способствует повышению выносливости и работоспособности, увеличению мышечной массы, неспецифической резистентности организма, повышению либидо, улучшению эректильной функции и половой активности, активации сперматогенеза у человека. Субстанция относится к малотоксичным веществам.

Расстройства аутистического спектра и возможности лекарственной терапии

Капица И. Г., Иванова Е. А., Воронина Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, ingakap73@mail.ru

Расстройства аутистического спектра (РАС) — это гетерогенные расстройства развития нервной системы, начинающиеся в раннем детстве. Основными симптомами РАС являются нарушения в социальном взаимодействии, коммуникации, а также ограниченные и повторяющиеся модели поведения и интересы. РАС часто сопровождаются другими нарушениями, в том числе эпилепсией, депрессией, агрессией, тревожным состоянием и гиперактивным расстройством с дефицитом внимания, нарушением когнитивных функций и др. В основном в терапии РАС используются нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, седативные средства, ноотропные препараты (нейрометаболические стимуляторы, церебропротекторы), противосудорожные средства. Антипсихотики назначаются для коррекции раздражительности и стереотипного поведения и на фоне терапии некоторыми из них (галоперидол, трифлуоперазин) наблюдается увеличение социальных контактов (Doyle C. A., McDougle C. J., 2012). При этом типичные нейролептики эффективнее атипичных, однако, на их фоне наблюдаются многочисленные побочные эффекты: острые дистонические реакции, акатизия, седация и др. Антидепрессанты группы ингибиторов обратного захвата серотонина у пациентов с РАС применяются для терапии навязчивого стереотипного поведения, их назначение может сопровождаться такими побочными эффектами, как нарушения цикла «сон – бодрствование», сухость во рту, констипация, дистония, депрессия, слабость, нарушения поведения (Doyle C. A., McDougle C. J., 2012). Бензодиазепиновые анксиолитики, наряду с позитивным эффектом, могут вызывать парадоксальные реакции у детей с РАС. Так, диазепам в дозе 10 мг/сут вызывал драматическое усиление тревоги, агрессивности и взрывчатости (Бородина Л. Г., 2012). Уменьшение гиперактивности и симптомов тревоги без выраженных побочных эффектов у детей с РАС вызывает буспирон. Антагонист NMDA-подтипа глутаматных рецепторов мемантин улучшает речь, социальное поведение и уменьшает аутостимуляцию в 70 % случаев РАС (Posey D. J. et al., 2008); амантадин проявляет эффективность при лечении гиперактивности и речевой неадекватности (Moscal J. R., Burqdorf J., 2011), однако примерно у 11 % пациентов на фоне терапии ими наблюдалось усугубление аутичного состояния (Chez M. G. et al., 2007). В целом арсенал лекарственных средств для терапии РАС ограничен вследствие развития нежелательных побочных эффектов, отсутствия доказательной эффективности и разрешения к применению препаратов в детском возрасте. В настоящее время в лечебной практике применяется небензодиазепиновый анксиолитик Афобазол, который обладает также антиоксидантными, антидепрессивными, нейропротекторными, цитопротекторными, антитератогенными и антимутагенными свойствами (Дурнев А. Д. и др., 2009; Разумная Ф. Г. и др., 2014). Афобазол уменьшает выраженность неблагоприятных эффектов экзо- и эндогенных патогенных воздействий на организм беременных крыс и на развитие их плодов, уменьшает выраженность нарушений когнитивных функций у их потомства и относится к нетоксичным препаратам (Горбатова Д. М. и др., 2014; Забродина В. В. и др., 2014; 2016).

Целью исследования являлась оценка влияния афобазола в дозе 10 мг/кг (перорально субхронически) на проявление симптомов РАС. Исследование проведено на мышах линии BALB/c, фенотипически обладающих особенностями, сходными с проявлениями РАС (Crawley J. N. et al., 2004), и на крысах линии Вистар с фетальным вальпроатным синдромом, вызванным пренатальным введением высокой дозы вальпроевой кислоты, приводящей к дисфункцию нервной системы с комплексом признаков, схожим с РАС (Ogawa T. et al., 2007). Установлено, что Афобазол улучшает социальное взаимодействие, уменьшает тревожность у животных с РАС, увеличивает зону их интересов, уменьшает стереотипность поведения, улучшает обу-

чение и память в стрессовых условиях изменения факторов среды обитания.

Возможности применения танацехола — лекарственного препарата растительного происхождения при амбулаторном лечении хронического холецистита

Карабаева В. В., Сидельникова Г. Ф.

ГБНУ ВИЛАР, Москва, vera-karabaeva@rambler.ru

Актуальность. К наиболее распространенным хроническим заболеваниям желчного пузыря и желчевыводящих путей относятся хронические холециститы. По данным различных авторов, больные хроническим холециститом составляют 17 – 19 %, в индустриально развитых странах — 10 – 20 %.

Цель. Изучение возможности применения танацехола в условиях поликлиники.

Материалы и методы. Танацехол — оригинальное отечественное лекарственное средство, представляет собой сухой очищенный экстракт, получаемый из цветков пижмы обыкновенной *Tanacetum vulgare L.* семейства *Asteraceae*., обладающее сочетанным холеритическим и холецистокинетическим действием. Под наблюдением находились 21 пациент в возрасте 20 – 65 лет женского (20) и мужского (1) пола с хронического холециститом, с продолжительностью заболевания 1 – 9 лет, в том числе в стадии обострения (1), в стадии стихающего обострения (6), в стадии ремиссии (14), с наличием билиарного сладжа (5). Исследования проводили в амбулаторных условиях на базе филиала № 4 Клинико-диагностической поликлиники 121 Департамента здравоохранения г. Москвы. Пациенты обращались в поликлинику с жалобами на боли, тяжесть в правом подреберье, горечь во рту (11), изжогу (4), отрыжку (3), тошноту по утрам (5). Всем больным проводили лабораторные обследования: общий анализ крови, биохимические анализы, УЗИ органов брюшной полости. Танацехол назначали по 2 таблетке за 20 – 30 минут до приема пищи 3 раза в день в течение 20 – 25 дней на фоне стандартной терапии (диета, спазмолитики, ферменты). После завершения лечения учитывали динамику основных клинических симптомов, данные биохимических исследований и УЗИ. Степень выраженности болевого и диспептического синдромов оценивали в баллах (от 0 до 4).

Результаты. Проведенная терапия танацехолом приводила к уменьшению или исчезновению болевого и диспептического синдромов, улучшению биохимических показателей, уменьшению выраженности и исчезновению билиарного сладжа.

Выводы. При назначении танацехола пациентам с хроническим холециститом в условиях поликлиники, удалось выявить наличие выраженного лечебного эффекта: уменьшение или исчезновение болевого и диспептического синдромов, нормализация показателей липидного, пигментного обмена, активности трансаминаз. Отмечено, что курсовое применение танацехола может привести к уменьшению или даже исчезновению билиарного сладжа

Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов, находящихся в Запрещенном списке ВАДА и Программе мониторинга ВАДА

Каркищенко В. Н.

Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Московская обл., Светлые горы, scbmt@yandex.ru

Актуальность. В литературных источниках содержатся противоречивые данные о фармакокинетике мельдония, который стал основой допингового скандала, приведшего к дисквалификации сборных России и стран Восточной Европы. В аспекте требований доказательной медицины, по согласованию с ВАДА, а также в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 10 июля 2017 года № 1456-р «Комплекс мер, направленных на предотвращение и борьбу с допингом в российском спорте», нами были исследованы особенности фармакокинетики препаратов, находящихся в запрещенном списке и Программе Мониторинга ВАДА.

Цель. Изучить элиминацию Кардионата® (мельдоний), Фенилэфрина, Туаминогептана и Телмисартана при их курсовом введении в средней и максимальной терапевтических дозах у людей и на крупных лабораторных животных (мини-пигах).

Материалы и методы. Определение концентрации изучаемых препаратов в плазме крови волонтеров, сыворотке крови мини-пигов, моче волонтеров и мини-пигов проводилось с использованием методов газовой хроматографии сопряженной с масс-спектрометрией (ГХ-МС) и высокоэффективной жидкостной хроматографии сопряженной с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что Кардионат® не обнаруживал различий по возрастной и гендерной принадлежности волонтеров. В плазме крови у 95 % волонтеров концентрация Кардионата® снижалась до полного отсутствия препарата к 190 суткам исследования, тогда как в моче у 37,5 % волонтеров концентрация Кардионата® превышала 0,1 мкг/мл на 197 сутки после окончания приема. Полное отсутствие Кардионата® в пробах мочи отмечалось у 12,5 % волонтеров на 218 сутки исследования. Обнаружен парадоксальный эффект, когда после физической нагрузки наблюдалось снижение концентрации Кардионата® в пробах мочи, а на следующие сутки у 80 % волонтеров отмечалось увеличение его концентрации в 2 раза.

Методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС нами установлено, что верифицируемым объектом измерений фенилэфрина является моча. Наименьшие определяемые концентрации фенилэфрина в сыворотке крови и моче при его курсовом введении составляют 1,3 нг/мл и 10 нг/мл, соответственно, а его полное выведение осуществляется через168 часов. Теми же методами нами установлены наименьшие определяемые концентрации туаминогептана в сыворотке крови и моче, составляющие 1,57 нг/мл и 1,52 нг/мл, соответственно. Полное выведение туаминогептана из организма при его курсовом введении осуществляется в течение 336 часов. Установлены наименьшие определяемые концентрации телмисартана в сыворотке крови и моче, составляющие 1 нг/мл, а его полное выведение из организма при курсовом введении осуществляется вне зависимости от дозы в течение 672 часов.

Выводы. 1. Мельдоний обладает гораздо более продолжительным действием, чем предполагалось ранее, т.к. идентифицируется в плазме крови и моче в течение 190 и 280 суток, соответственно, после прекращения его курсового приема. 2. При физической нагрузке элиминация мельдония снижается с последующим ее 2-х кратным увеличением. 3. Полное выведение Фенилэфрина, Туминогептана и Телмисартана осуществляется вне зависимости от дозы через 7, 14 и 28 суток, соответственно.

Нормированные электрографические параметры — новый метод оценки когнитивных и волевых функций при действии нейропсихотропных средств

Каркищенко Н. Н., Фокин Ю. В., Мокроусов М. И.

Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России, Московская обл., Светлые горы, scbmt@yandex.ru; Институт космических исследований РАН, Москва

Актуальность. Когнитивные и волевые функции (КВФ) являются жизнеопределяющими для человека и животных. Психопатологические состояния (деменция, эпилепсия и др.) и депримирующие воздействия на человека не имеют надежных биологических эквивалентов, резко угнетают КВФ, что проявляется в нарушении и подавлении высокочастотных составляющих электрограммы (ЭГ). Эти факторы осложняют поиск инновационных средств, влияющих на КВФ.

Целью работы является создание биомоделей и адекватных методов оценки влияния нейропсихотропных средств на КВФ.

Материалы и методы. Исследования проведены на кошках и макаках-резусах с хронически имплантированными в различные зоны коры головного мозга и субкортекса электродами, а также на пациентах с дисциркуляторной энцефалопатией. Согласно теории информации выбран уровень стробирования, или дискретизации ЭГ в 500 Гц. Нормирование ЭГ-параметров (НЭП) при действии психотропных средств относительно фона определялось количеством семплов между каналами по 10-секундным отрезкам с числом отсчетов в 5000.

Результаты и их обсуждение. Воля как психический процесс, направленный на преодоление препятствий к достижению цели, выполняет инициирующую (побудительную), стабилизирующую и сдерживающую др. желания, не согласованные с главными целями деятельности, функции. Наряду с этим когнитивные функции включают в себя память, мотивацию, процесс принятия решений. При действии нейропсихотропных средств изучены НЭП и верифицированы различные аффективные состояния. Согласно клиническим данным, у больных с энцефалопатиями обнаруживаются достоверные изменения в области α- и θ-диапазонов, а также в Δ-ритме. Патологические процессы, связанные с когнитивными нарушениями в головном мозге у больных с энцефалопатиями, характеризуются угнетением α-ритма и усилением Δ-ритма. Наиболее грубые нарушения наблюдаются при когнитивных расстройствах, в т.ч. при дисциркуляторной энцефалопатии, в лобных долях мозга. Они проявляются в нарушении β_1- и, особенно, β_2-ритмов, а также Δ-ритма. Психостимуляторы (фенамин и меридил) и антидепрессанты (имипрамин и бупропион) подавляют НЭП в Δ- и θ-диапазоне (0,5 – 4 Гц) и активируют — в высоком α-диапазоне (10 – 12 Гц), в β_1- и β_2-диапазоне. Аминазин, галоперидол, эглонил, этаперазин и др. нейролептики снижают НЭП в θ- и α-диапазоне (4 – 10 Гц). Но и нейролептики, и тимолептики увеличивают НЭП в высоком α- и низком β-диапазоне (11 – 15 Гц). Наблюдаемые эффекты могут служить одним из критериев оценки КВФ, общность исследуемых параметров у животных и человека позволяет осуществлять экстраполяцию результатов.

Выводы. Психотропные средства вмешиваются в механизмы генерации и взаимодействия биопотенциалов различных мозговых образований, а также трансформацию стохастических и гармонических составляющих ЭГ, являются материальным субстратом межцентральных и системных взаимодействий. Атипичные нейролептики особенно заметно усиливают тормозные (сдерживающие) КВФ, а психостимуляторы и селективные антидепрессанты повышают мотивацию, улучшают память, принятие решений и, следовательно, результат действий. Анализ, построенный на изучении КВФ с помощью НЭП, является высокоинформативным методом исследований нейропсихотропных средств.

Особенности эффекта нейротропных препаратов в присутствии молибдата аммония

[1–3]Карпухина О. В., [2]Бокиева С. Б., [3]Гумаргалиева К. З., [1]Иноземцев А. Н.

[1]*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва;*
[2]*Северо-Осетинский государственный университет им. К. Хетагурова, Владикавказ;*
[3]*Институт химической физики им. Н. Н. Семёнова РАН, Москва;*
karpukhina.msu@yandex.ru

Актуальность. Современная экологическая обстановка характеризуется перенасыщением загрязнителей разной природы и наиболее распространенными ксенобиотиками являются соединения тяжёлых металлов. В регионах с неблагополучной экологической обстановкой применение нейротропных препаратов происходит на фоне влияния таких токсикантов как свинец, кадмий, молибден и др. Между тем, совместное воздействие лекарственных препаратов и соединений металлов до недавнего времени практически не исследовалось. Это представляет большую опасность для здоровья человека и животных, поскольку при указанном совместном воздействии может происходить усиление нейротоксического эффекта тяжёлых металлов (Иноземцев и др., 2008). Исследование антиоксидантов в качестве нейропротективных препаратов и, наоборот нейротропных средств как антиоксидантов является потенциально выгодной стратегией терапии невропатологий, вызванных действием тяжёлых металлов.

Целью данной работы изучить сочетанное влияние нейротропных препаратов (пирацетам, семакс, аскорбиновая кислота) и молибдата аммония на формирование условных реакций у крыс.

Материалы и методы. Исследование проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 200 – 250 г, которые содержались при нормальном световом режиме и свободном доступе к воде и пище. В разных сериях опытов животным внутрибрюшинно вводились пирацетам (300 мг/кг), семакс (0,05 мг/кг), аскорбиновая кислота (250 мг/кг) и молибдат аммония (0,05 мг/кг). Выработка условного рефлекса активного избегания (УРАИ) осуществлялась у крыс в челночной камере по стандартной методике (Буреш и др., 1990) в течение 5 дней.

Результаты и их обсуждение. На фоне действия молибдата аммония статистически значимого увеличения количества реакций избегания от опыта к опыту не происходило, что свидетельствует о глубоком угнетении обучения. Негативный эффект металла, очевидно, связан с развитием окислительного стресса. В качестве протекторов от негативного влияния соли молибдена мы рассмотрели ноотроп пирацетам, пептид семакс и антиоксидант аскорбиновую кислоту. Пирацетам и аскорбиновая кислота ускоряют выработку реакции избегания, причём их сочетанное действие значительно усиливает положительный эффект друг друга на формирование УРАИ. Каждый из препаратов снижает отрицательное влияние молибдата аммония на обучение и память крыс. Но при сочетанном применении этих препаратов с молибдатом аммония вместо усиления положительного эффекта наблюдается противоположный результат. Применение пирацетама, аскорбиновой кислоты и соли металла сочетано привело к угнетению реакций избегания относительно применения как пирацетама, так и аскорбиновой кислоты с солью. Противоположный факт наблюдался при сочетанном действии молибдата аммония и семакса. Семакс уменьшает нейротоксическое влияние металлов на обучение животных (Иноземцев и др., 2016). Был установлен парадоксальный факт, что при сочетанном действии пептида и молибдата аммония выработка избегания происходит статистически значимо быстрее, чем на фоне семакса без сочетания с молибденом.

Выводы. Механизм и степень выраженности протективного действия нейротропных препаратов зависит от того, в каких условиях они реализует свои фармакологические, в частности, ноотропные и антиоксидантные эффекты. Факт неоднозначного влияния на обучение и память нейротропных препаратов в присутствии соединений металлов необходимо учитывать при выборе терапии в регионах, где регистрируется фон с повышенным содержанием тяжёлых металлов в окружающей среде.

Об эффективности персонализированной терапии изолированной систолической артериальной гипертензии

Карташова Е. А., Сарвилина И. В.

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, ea82kar@mail.ru; ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону, isarvilina@mail.ru

В структуре артериальной гипертензии (АГ) у лиц старше 65 лет распространена изолированная систолическая АГ (ИСАГ), которая является фактором риска инсульта, сердечной недостаточности, терминальной почечной недостаточности и летального исхода. Современные методы молекулярного анализа больших интерактомов организма человека позволяют представить молекулярный фенотип пациента с АГ определенного возраста с разработкой наиболее эффективного персонализированного режима лечения.

Целью работы являлась оценка эффективности персонализированной терапии ИСАГ в группе лиц раннего периода старости (65 – 74 года).

Материалы и методы. В исследование включено 306 человек, выделена группа лиц без ИСАГ (I группа, $n = 60$) и группа пациентов с ИСАГ (II группа, $n = 246$), в возрасте 65 – 74 лет согласно критериям включения / не включения в исследование. Выделены целевые подгруппы пациентов с ИСАГ: IIа ($n = 75$), получавшая лозартан калия 50 мг/сут и гидрохлортиазид 12,5 мг/сут; IIб ($n = 78$), получавшая биосопролола фумарат 10 мг/сут и гидрохлортиазид 6,25 мг/сут; IIв ($n = 93$), получавшая периндоприла эрбумин А 8 мг/сут и амлодипин 5 мг/сут. Все пациенты с ИСАГ принимали аторвастатин 20 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут. Параметрами эффективности терапии ИСАГ выбраны выраженность субъективных симптомов заболевания, динамика показателей суточного мониторирования артериального давления (АД), эхокардиографии, липидограммы, интенсивности экспрессии пептидов и белков в крови (MALDI-TOF-масс-спектрометрия). С учетом данных об интенсивности экспрессии пептидов и бел-

ков в крови, отвечающих за развитие ИСАГ, выполнена разработка персонализированного режима лечения во II группе пациентов: 246 пациентов с ИСАГ переведены на прием комбинации лекарств — периндоприл+амлодипин+индапамид в дозе 1,5 мг/сут при высоком индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) с наблюдением в течение 6 месяцев и оценкой данных стандартных методов исследования и интенсивности экспрессии пептидов и белков в крови. Статистическую обработку данных проводили на основе «Statistica 12.0».

Результаты и их обсуждение. Применение персонализированного лечения приводило к достоверному снижению среднесуточного систолического АД (II/IIa/IIб/IIв; $p < 0,001$), частоты сердечных сокращений (II/IIa/IIб/IIв; $p < 0,001$), ИММЛЖ (II/IIa/IIб/IIв; $p < 0,05$), соотношения толщина задней стенки левого желудочка/размер левого желудочка (II/IIa/IIб/IIв; $p < 0,05$), индекса атерогенности (II/IIa/IIб/IIв; $p < 0,01$) по сравнению со стандартными режимами терапии. Показана достоверная динамика экспрессии пептидов и белков крови (уменьшение экспрессии миозина X, неприлизина, субъединиц вольтаж-зависимых кальциевых каналов L типа, ангиотензин-превращающего фермента, эндотелина I, увеличение экспрессии рецепторов, тип A, к эндотелиальному фактору роста, дельта-рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором, альфа-субъединиц фактора, индуцируемого гипоксией 1, аполипопротеина D в крови) на фоне приема периндоприла, амлодипина, индапамида. Комбинация амлодипин + индапамид + периндоприл эффективно влияет на функционирование вазомоторного контроля, эндотелий-зависимые реакции сосудистой стенки, ангиогенез, ишемическое прекондиционирование, окислительный стресс, апоптоз в клетках, тем самым воздействуя на процессы старения сердечно-сосудистой системы при ИСАГ.

Выводы. Комбинация амлодипин+ индапамид+периндоприл влияет на разные звенья патогенеза ИСАГ, способствует снижению риска развития ремоделирования миокарда и ишемии мозга. Внедрение комбинированных схем приема антигипертензивных средств с разным механизмом действия улучшает прогноз в отношении продолжительности жизни пациента с ИСАГ.

Структуроспецифические изменения тканевых уровней моноаминов после однократной внутрибрюшинной инъекции физраствора у крыс Wistar

[1]Касабов К. А., [1,2]Кудряшов Н. В., [1]Наплёкова П. Л., [1]Наркевич В. Б., [1]Кудрин В. С.

[1]*НИИ фармакологии имени В. В. Закусова;*
[2]*Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, akirand@ya.ru*

Актуальность. Внутрибрюшинная инъекция (ВИ) — один из широко используемых путей введения веществ в экспериментальных исследованиях на грызунах, сопровождающийся иммобилизацией и краткосрочной болью. ВИ является источником неизбежного «лабораторного» стресса, который не может быть минимизирован или заменен другой, менее стрессогенной процедурой. Известно, что ВИ приводит к нейроэндокринным изменениям: кратковременным повышением АКТГ и кортикостерона. Наряду с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, моноаминергическая система мозга также вовлечена в адаптивную реакцию на стресс. Таким образом, изучение нейрохимических эффектов однократной ВИ представляется актуальной задачей, поскольку позволит выявить специфики острого инъекционного стресса и дать прогностическую оценку его возможного влияния на измерение поведенческих и нейроэндокринных параметров грызунов в эксперименте.

Цель. Оценка уровней моноаминов и их метаболитов в различных структурах головного мозга крыс стока Wistar после однократного внутрибрюшинного введения физиологического раствора.

Материалы и методы. Содержание моноаминов и их основных метаболитов было изучено через 40 мин после однократного внутрибрюшинного введения 0,9 % раствора NaCl в медиальной префронтальной коре (мПФК), гипоталамусе (ГПТ), прилежащем ядре (ПЯ), стриатуме (СТР) и гиппокампе (ГИП) 14 самцов крыс стока Wistar. Содержание моноаминов (норадреналина — НА, дофамина — ДА, серотонина — 5-НТ) и их метаболитов (гомованилиновой кислоты — ГВК, 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты — ДОФУК), определяли методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией. Статистическую обработку полученных данных проводили по двухвыборочному t-критерию в программе GraphPad Prizm7.0 (USA).

Результаты и их обсуждение. В мПФК было обнаружено увеличение отношение ГВК/ДА ($t = 2,545$, $df = 12$, $p = 0,0257$), что соответствовало увеличению содержания ГВК ($t = 2,657$, $df = 12$, $p = 0,0209$) по сравнению с контролем. Небольшое, но значимое увеличение оборота 5-НТ ($t = 2,268$, $df = 12$, $p = 0,0426$) наблюдалось в мПФК. В ПЯ наблюдалось небольшое увеличение оборота ДА — отношение (ДОФУК + ГВК)/ДА ($t = 4,248$, $df = 11$, $p = 0,0014$), что соответствовало значительному повышению уровня ГВК ($t = 3,45$, $df = 11$, $p = 0,0054$) по сравнению с контрольной группой. Однако отношение ГВК/ДА было уменьшено ($t = 2,809$, $df = 11$, $p = 0,0170$) в ПЯ, в отличие от изменений, обнаруженных в мПФК. Специфические изменения в СТР включали лишь небольшое увеличение отношения ГВК/ДА ($t = 2,792$, $df = 12$, $p = 0,0163$). Инъекционное введение физиологического раствора не оказало существенного влияния на уровни моноаминов и их метаболитов в ГИП и ГПТ. Таким образом, значимые изменения дофаминергической нейротрансмиссии были зарегистрированы в мПФК, ПЯ и СТР, но не в ГИП и ГПТ.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о (1) влиянии однократного внутрибрюшинного введения физраствора на оборот моноаминов в мозге крыс стока Wistar и о (2) структурной специфичности этих нейрохимических изменений.

Осмотическая активность растворов лекарственных средств и концентрация активного вещества как разные показатели качества лекарств

Касаткин А. А., Лукоянов И. А., Нигматуллина А. Р.

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, ant-kadatkin@yandex.ru

Известно, что растворы лекарственных средств с высоким показателем концентрации активного вещества (10 %, 20 %, 25 %, 60 % и более) могут вызвать раздражение инъецируемых тканей. При этом раздражение может перейти в воспаление инфильтрируемых тканей с развитием локальной гиперемии, гипертермии, отека и даже повреждения. Данное явление объясняется тем, что высокая концентрация активного вещества придает раствору высокую осмотическую активность. В то же время, было установлено, что раздражающим действием могут обладать растворы с невысоким показателем концентрации активного вещества (менее 10 %). Поскольку осмотическая активность раствора определяется суммарной концентрацией всех веществ, входящих в его состав, в том числе и вспомогательных веществ, то нельзя исключить наличие высокой осмотической активности у растворов с низкой концентрацией активного вещества.

Цель исследования — изучение показателей осмотической активности растворов с разными показателями концентрации активного вещества.

Материалы и методы исследования. Показатель концентрации растворов для инъекций, указанный на ампуле сверяли с данными паспорта лекарственного средства. Для исследования выбрали следующие растворы: раствор 50 % метамизола натрия (анальгин) и раствор 3 % кеторолака трометамина, раствор 3 % преднизолона натрия фосфата и 0,9 % раствор натрия хлорида (контроль). Показатель осмотической активности (осмоляльность) определяли с помощью осмометра VAPRO 5600 (USA).

Результаты и обсуждение. В ходе исследования были установлены показатели осмотической активности лекарственных растворов: осмоляльность раствора 0,9 % натрия хлорида 305 ммоль/кг, раствора 50 % метамизола натрия — 4520,0 ммоль/кг, раствора 3 % кеторолака трометамина 2971,0 ммоль/кг, раствора 3 % преднизолона натрия фосфата 4205,0 ммол/кг. Таким образом, все исследуемые растворы лекарственных средств, как с высоким, так и низким показателем концентрации активного вещества оказались гиперосмотическими по отношению к нормальному показателю осмоляльности плазмы крови и контрольного раствора. При этом, высокая

осмоляльность 50 % растворов натрия метамизола была обусловлена высокой концентрацией активного лекарственного вещества — метамизола натрия (500 мг/мл) в растворе, а высокая осмоляльность кеторолака трометамина и преднизолона — высокой суммарной концентрацией всех адъювантов. Из приведенных данных следует, что растворы с низким и высоким показателем концентрации активных веществ могут обладать высокой осмотической активностью.

Выводы. Растворы с низким и высоким показателем концентрации активных веществ могут обладать высокой осмотической активностью. Показатель осмотической активности растворов лекарственных средств является более информативным, чем показатель их концентрация и должен быть отражен в паспорте лекарственного средства и инструкции по его клиническому применению.

Использование ВЭЖХ-метода для оценки стойкости в водных растворах и фармакокинетических параметров в экспериментах изониазидсодержащего аналога димефосфона

[1]Кашапов Л. Р., [1]Ситенков А. Ю., [1]Валеева И. Х., [1]Семина И. И., [1]Гараев Р. С., [2]Миронов В. Ф., [2]Татаринов Д. А.

[1]*Казанский государственный медицинский университет Минздрава России;*
[2]*Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Казань, lenar.kashapov@gmail.com*

Актуальность. Димефосфон (диметиловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты) — неантихолиэстеразное малотоксичное фосфорорганическое соединение с широким спектром фармакологической активности [1]. Применяется при нарушении мозгового кровообращения, местно как антисептическое и противовоспалительное средство. Синтез и изучение фармакологических свойств новых аналогов димефосфона — актуальная задача. Синтезирован изоникотиноилгидразоновый аналог димефосфона [2] (лабораторный шифр соединение 8а), установлены его параметры токсичности и противотуберкулезная активность [2].

Целью исследования настоящей работы явилась определение соединения 8а ВЭЖХ-методом в водных растворах и биологических жидкостях, а также оценка его стойкости.

Методика. Для ВЭЖХ-метода определения соединения 8а условия были следующими: элюент — 0,05 % ацетатный буфер (pH = 6,0) — Ацетонитрил (0,97:0,03, v/v) в градиентном режиме. Скорость потока элюента — 0,2 мл/мин. Объем вводимой пробы (инжектор — «Rheodyne») — 20 мкл. УФ-детектор при длине волны — 263 нм. Время удержания изониазида — 5,6 мин, соединения 8а — 6,4 мин. Концентрацию препаратов рассчитывали методом абсолютной калибровки с использованием штатного программного обеспечения Shimadzu® «LC Solution». Для оценки стойкости субстанции соединения 8а при хранении его в порошкообразном состоянии в течение 3 лет методом ВЭЖХ оценивали в его свежеприготовленном растворе наличие изониазида, который мог появиться при распаде молекулы исследуемого вещества. Стойкость вещества 8а в водном растворе изучали в течение 3 месяцев (анализировали через 2 часа и на 2, 3, 24, 49, 65 и 91-й дни с момента приготовления раствора). Для изучения влияния pH среды на стойкость вещества 8а его хранили в фосфатных буферных растворах с pH 1.5, 7.5, 8.0 и через 2 часа и на 4, 5, 7, 8, 29, 54, 70 и 96-й дни анализировали методом ВЭЖХ. Для оценки фармакокинетических показателей соединение 8а и изониазид вводили крысам внутрибрюшинным способом в эквимолярных дозах: 100 мг/кг и 250 мг/кг соответственно. Пробы крови брали из хвоста по 0,5 мл через 5, 15, 30, 60, 120 и 240 мин. После центрифугирования проб крови при 10000 об/мин в течение 5 минут отбирали 0,1 мл сыворотки. К ней добавляли 0,2 мл охлажденного метанола, встряхивали. После центрифугирования 20 мкл надосадочной жидкости анализировали методом ВЭЖХ.

Результаты. Оценка стойкости соединения 8а, хранившегося в порошкообразном состоянии 3 года, показала, что на хроматограмме определялся только пик соединения 8а, без пика изониазида. В водном растворе соединение 8а не стоек и, судя по нарастанию содержания в пробе изониазида, через 3 месяца оно разлагается на 88 %. Определение динамики нарастания содержания свободного изониазида в буферных растворах соединения 8а показало, что распад его в щелочной среде идет значительно медленнее, чем при pH 1,5. Анализ фармакокинетических профилей соединения 8а и изониазида показал, что максимальная концентрация соединения 8а в крови достигается через 30 мин — 0,48 мкмоль/мл, в то время как у изониазида — через 15 мин — 0,65 мкмоль/мл. Через 4 часа концентрации в крови обоих препаратов значительно снижаются, однако скорость снижения концентрации вещества 8а выше, чем изониазида.

Выводы. Результаты исследования важны для дальнейших исследований по разработке лекарственных форм соединения 8а и для выбора способа введения препарата.

Литература

1. Визель А. О., Гараев Р. С. Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора. Димефосфон. Казань, Из-во «Печать-Сервис-XXI век». — 2011. –189 с.
2. Б. И. Бузыкин и соавт. Химико-фармацевтический журнал. 2013. -Т. 47, № 1. — С. 36 – 40.

Новый тридекапептид снижает развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина на модели нейропатической боли у крыс

[1,2]Кашкин В. А., [1,2]Шекунова Е. В., [2]Макарова М. Н., [2]Макаров В. Г.

[1]*Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана ПСПГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, kashkinv@gmail.com;*
[2] *ЗАО «Институт экспериментальной фармакологии», Ленинградская обл., Кузьмоловский*

Актуальность. Морфин является основным средством лечения острых и хронических болевых состояний. Однако использование морфина ограничено развитием толерантности к его анальгетическому эффекту. Экспериментально было показано, что антиноцицептивное действие синтетического тетрапептида (Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH_2) в 6 раз превышает активность морфина. Данный тетрапептид был модифицирован включением $(D\text{-}Arg)_8$ вектора для предотвращения действия эндопептидаз и увеличения продолжительности обезболивающего действия тетрапептида, вводимого перорально.

Цель. Целью этого исследования было проанализировать развитие толерантности к обезболивающим эффектам тетрапептида с $(D\text{-}Arg)_8$ вектором (тридекапептид (ТДП)) по сравнению с морфином.

Материалы и методы. Модель периферической нейропатической боли была вызвана хроническим лигированием седалищного нерва у крыс (*Chronic Constriction Injury, CCI*). ТДП вводили внутрижелудочно (в/ж) (0,1; 1; 10 и 30 мг/кг), морфин подкожно (п/к) (10 мг/кг), ежедневно в течение 7 дней. При сочетанном с морфином (10 мг/кг) введении ТДП вводили в дозе 10 мг/кг. Болевая чувствительность оценивалась по выраженности тактильной аллодинии.

Результаты и их обсуждение. Показано, что ТДП дозозависимо снижал выраженность тактильной аллодинии, без развития толерантности к анальгетическому эффекту. Наибольший анальгетический эффект наблюдался при введении препарата в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг. Комбинированное введение тридекапептида и морфина в течение 7 дней, приводило к снижению развития толерантности к анальгетическому эффекту морфина. Однократное введение ТДП (10 мг/кг, в/ж) после 7-дневного введения морфина (10 мг/кг, п/к), вызывало значительный анальгетический эффекту у морфинорезистентных крыс. В то же время однократное введение морфина после введения ТДП (10 мг/кг, в/ж, 7 дней) также оказывало эффективное обезболивающее действие. Полученные данные указывают на отсутствие перекрестной толерантности между этими двумя препаратами.

Выводы. Полученные результаты продемонстрировали анальгезирующую эффективность нового тридекапептида на модели нейропатической боли. Развития толерантности к анальгетическому действию ТДП при многократном введении не выявлено. Отсутствие перекрестной толерантности к морфину и способность предотвращать толерантность к анальгетическому эффекту морфина, позволяют рассматривать этот препарат в качестве перспективного перорального лекарственного кандидата для терапии хронической боли.

Опыт внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику: проблемы и перспективы

Кетова Г. Г., Барышева В. О.

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, galina_ketova@mail.ru

Актуальность. Персонализированная медицина является бурно развивающимся и актуальным направлением медицины. Однако внедрение методик фармакогенетики имеет свои особенности. В работе представлен опыт внедрения фармакогенетического тестирования в практику медицинской организации.

Цель. Внедрение фармакогенетического тестирования в практику медицинской организации.

Материалы и методы. Проведение фармакогенетического тестирования в Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (далее Клиника) было начато в 2013 году на базе отделения клинической фармакологии и иммунологической лаборатории.

На основании полученных результатов стало возможным оценить структуру встречаемости полиморфизмов генов в популяции Челябинской области, что позволило усовершенствовать качество медицинской помощи за счет персонализации терапии пациентов.

Результаты и их обсуждение. Для решения проблемы внедрения фармакогенетических методов исследования, а также для повышения информированности врачей в области фармакогенетики в 2014 году на базе Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России был открыт Центр Персонализированной медицины, в составе которого работают врачи–клинические фармакологи. Разработано положение о Центре, приказ о создании, должностные инструкции для сотрудников и другие нормативные документы.

Основные задачи «Центра Персонализированной медицины»:

1. Организация исследований в области фармакогенетики и фармакокинетики в Клинике и медицинских организациях области;
2. Изучение перспектив персонализированной профилактики заболеваний;
3. Предупреждение нежелательных лекарственных реакций.
4. Организация учебно-исследовательской и образовательной работы в Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в области персонализированной медицины.

На сегодняшний день в нашем регионе доступны 4 варианта: фармакогенетического тестирования: для определения чувствительности к варфарину, резистентности к клопидогрелу, для подбора дозы ингибиторов протонной помпы и для оценки безопасности применения статинов.

В ходе работы «Центра Персонализированной медицины» в области фармакогенетики был создан локальный регистр пациентов, прошедших фармакогенетическое тестирование. В настоящее время регистр включает в себя данные 248 пациентов. Данный локальный регистр также позволяет врачам уточнить аллергоанамнез пациентов, фармакологический анамнез, клинически значимые взаимодействия для ряда лекарственных препаратов, наличие сопутствующих заболеваний и другую информацию.

Выводы. Дальнейшими перспективами развития «Центра Персонализированной медицины» являются расширение спектра вариантов фармакогенетического тестирования, повышение информированности медицинских работников и населения о возможностях и показаниях для проведения.

Усовершенствование и расширение регистра пациентов, прошедших фармакогенетическое тестирование, может иметь перспективы для персонализации терапии пациентов из всех регионов.

Фармакогенетический анализ эффективности терапии зависимости от опиоидов

[1]Кибитов А. О., [2,3]Крупицкий Е. М., [2]Блохина Е. А., [2]Звартау Э. Э.

[1]*Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского, Москва;*
[2]*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова Минздрава России;*
[3]*Национальный медицинский исследовательский центр им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, druggen@mail.ru*

Актуальность. Налтрексон является конкурентным антагонистом мю-опиоидных рецепторов, который блокирует действие экзогенных опиатов и применяется для стабилизации ремиссии при лечении зависимости от опиоидов. Однако, эффективность налтрексона остается не высокой и отмечается значительная вариабельность терапевтического эффекта, возможно, связанная с генетическими причинами. Нарушения нейромедиации дофамина в системе подкрепления лежат в основе как этиологии и патогенеза зависимости от опиоидов, так и большинства постабстинентных расстройств. Фармакогенетический анализ на основе патогенетически обоснованной генетической панели, включающей полиморфные варианты ключевых генов системы дофамина, генов — непосредственных мишеней препаратов, опиоидных рецепторов и адренорецепторов, может быть полезен для генетической стратификации пациентов в отношении эффективности терапии. Представляется перспективным изучение возможностей повышения эффективности стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов с использованием комплексного патогенетического подхода, сочетающего использование пролонгированных форм, комбинированной фармакотерапии и фармакогенетический анализ. В качестве дополнительной фармакотерапии возможно применение гуанфацина, который в раннем постабстинентном периоде может способствовать снижению импульсивности и, тем самым, препятствовать рецидиву.

Цель исследования. в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо- контролируемого исследования с двойной маскировкой выявить связь полиморфных вариантов генов дофаминовой и эндогенной опиоидной систем на эффективность противорецидивной терапии зависимости от опиоидов: 1) имплантируемой и пероральной лекарственной формой налтрексона; 2) комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином

Материалы и методы. 1) 306 пациентов были рандомизированы в 3 группы; 1 — имплантат налтрексона и таблетки плацебо, 2 — плацебо-имплантат и пероральный налтрексон (50 мг/сутки), 3 группа — двойное плацебо (имплантат и таблетки); 2) 301 пациент был рандомизирован в 4 группы: налтрексон NTX (50 мг\день)+гуанфацин GFC (1 мг\день); NTX+GFC-плацебо; NTX-плацебо+GFC и двойное плацебо. Показателем эффективности терапии было удержание в программе лечения. Генотипирование ДНК пациентов проводили по полиморфным вариантам следующих генов: опиоидных рецепторов типов мю (OPRM1) и каппа (OPRK1), фермента катехол-орто-метил-трансферазы (COMT), дофаминовых рецепторов 2 (DRD2) и 4 (DRD4) подтипов, фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH), белка — трансмембранного переносчика дофамина (SLC6A3, DAT1) и альфа-2А-адренорецептора (ADRA2A)- фармакологической мишени гуанфацина.

Результаты. При изучении эффективности имплантируемой и пероральной лекарственной формой налтрексона вне зависимости от вида терапии ряд полиморфных вариантов повышает риск рецидива зависимости: аллель L DRD4120bp ($p = 0,05$); аллель C DRD2NcoI ($p = 0,051$); генотип 9.9 DATVNTR40bp ($p = 0,04$); напротив, комбинация генотипов OPRK1(CC+CT)-DRD2Ncol(TT) повышает вероятность завершения программы лечения ($p = 0,004$), анализ выживаемости Каплана-Мейера ($p = 0,016$). В группе перорального налтрексона носители этих же вариантов (OPRK1- DRD2Ncol) имели более высокую вероятность завершения программы лечения ($p = 0,016$), однако эффект был обратным в группе двойного плацебо ($p = 0,015$) и не проявлялся вообще в группе с имплантатом налтрексона ($p = 0,33$).

При изучении эффективности комбинации налтрексона и гуанфацина независимо от вида терапии ряд генетических вариантов повышают шанс завершения программы лечения: аллель T DRD4 521 (rs1800955) ($p = 0,039$; лог-ранк критерий:

$p = 0{,}01$); аллель C DRD2 C957T (rs 6277) ($p = 0{,}03$); сочетания генотипов: DRD4 экзон III 48 н.п. VNTR (LL) + OPRM1 A118G (rs1799971)(AA) ($p = 0{,}051$); DRD2 C957T(TT)+OPRM1 (rs1074287) (CC) ($p = 0{,}025$); DRD2-141C(II) (rs 1799732)+ +OPRM1(rs510769)(AA) ($p = 0{,}035$); DBH (–1021C/T) (rs1611115)(CC)+OPRM1 (rs1074287)(CC) ($p = 0{,}0497$). Независимо от вида терапии повышают риск рецидива: аллель T (rs510769) OPRM1 ($p = 0{,}053$), аллель A (rs1799971, A118G) OPRM1 ($p = 0{,}056$), аллель S (количество повторов < 7) DRD4 экзон III 48 н.п. VNTR ($p = 0{,}001$); сочетания генотипов: DRD4 521 C\T (TT) + DRD2 Nco I (rs 6275) (TT) ($p = 0{,}026$); DRD4 521 C\T (TT) + DRD2 – 141 C (II) ($p = 0{,}011$); DRD4 521 C\T (TT) + OPRM1 A118G (rs1799971)(AA) ($p = 0{,}011$); DRD2 Nco I(TT)+ ADRA2A (rs1800544)(CC) ($p = 0{,}012$); DRD2 Nco I(TT) + OPRM1 A118G (rs1799971)(AA) ($p = 0{,}02$). Эффекты, зависящие от вида терапии: 1) только в группе пациентов, получавших налтрексон и гуанфацин, носители генотипа TT DRD4 521 C\T (rs1800955) достоверно дольше удерживались в программе терапии, чем остальные пациенты (лог-ранк критерий $p = 0{,}002$); только в группе двойного плацебо носители аллеля T rs510769 OPRM1 имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с генотипом CC ($p = 0{,}016$) и носители аллеля A rs1799971 (A118G) OPRM1 имели больший риск рецидива по сравнению с генотипом GG ($p = 0{,}008$) (FDR $P < 0{,}0125$)

Выводы. Показано совместное влияние генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность стабилизации ремиссии у больных с зависимостью от опиоидов как имплантатом налтрексона, так и при комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином. По результатам генотипирования с использованием патогенетической панели возможно выявление высокорезистетных к терапии пациентов и повышение эффективности лечения.

Влияние блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана на морфологические изменения в миокарде крыс с экспериментальной регенераторно-пластической сердечной недостаточностью

Кива А. А., Хлопонин Д. П., Хлопонин П. А., Кротова Ю. Н.

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, rostgmu-fois@yandex.ru

Поиск оптимальных средств лечения и профилактики сердечной недостаточности (СН), включая наиболее фармакорефрактерные ее разновидности, например, регенераторно-пластическую, равно как и способов и путей торможения/реверсии структурного кардиального ремоделирования, постоянно продолжается. В этой связи целью настоящей работы был ультраструктурный анализ воздействия антагониста рецепторов ангиотензина II телмисартана (Т) на тканевые элементы миокарда при экспериментальной пластической СН у крыс.

Исследование проводилось на 50 крысах-самцах линии Wistar массой 200 – 250 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария и разделенных на 4 группы. Группе А ($n = 15$) дробно (6-кратно в течение 2 недель) внутрибрюшинно вводили доксорубицин (Д) («Лэнс-Фарм», Россия) в курсовой дозе 15 мг/кг); в группе Б крысы ($n = 10$) в течение 10 недель получали Т («Берингер Ингельхайм», Германия) в суточной дозе 15 мг/кг per os; группа В ($n = 15$) получала и Д, и Т (в ранее указанных режимах). Контрольную группу Г ($n = 10$) составляли крысы, получавшие физ. раствор в эквивалентном их массе объеме. Забор ткани миокарда и ее обработку проводили согласно общепринятым протоколам через 3 суток, 3 и 8 недель после окончания курса введения Д/ФР. Выполняли световую и электронную микроскопию полученного материала, иммуногистохимический анализ уровня белков Ki-67, P53 и Bcl-2 в миокарде.

Проведенным исследованием у крыс группы А выявлено выраженное кардиодеструктивное влияние Д на миокард, четко укладывающееся в картину СН, уже описанную ранее и нами, и иными авторами. В миокарде животных группы Б, получавших только Т, существенных отклонений от нормы и группы Г, в частности, нами выявлено не было. Ультраструктура миокарда животных группы В характеризовалась менее выраженной гетероморфностью кардиомиоцитов (КМЦ), перинуклеарные пространства которых оставались дилатированы, особенно в наиболее отдаленные сроки эксперимента, хотя выраженного расширения ядерных пор нами не отмечалось. В кариоплазме КМЦ зачастую преобладал эухроматин. Ядрышки на всех сроках эксперимента имели правильную форму, с преобладанием гранулярного компонента, их фрагментация и сегрегация наблюдались лишь в первые 3 суток эксперимента. Повреждения сократительного аппарата КМЦ были выражены в меньшей степени, нежели в группе А, но только в отдаленные сроки эксперимента. Зачастую это проявлялось в виде участков лизиса миофиламентов и контрактурного сокращения миофибрилл. Митохондрии были различной формы с просветленным матриксом и рыхло упакованными кристами. В околоядерной и субсарколеммальной областях (по аналогии с группой А) наблюдались расширенные и укороченные цистерны саркоплазматической сети. В атриальных сердечно-мышечных клетках встречались единичные диктиосомы комплекса Гольджи с признаками редукции его цистерн и везикул, а также небольшое количество специфических атриальных гранул. Для стромального компонента миокарда крыс группы В была характерна меньшая, чем у группы А, выраженность интерстициального отека.

Иммуногистохимическим исследованием пролиферативной активности КМЦ было установлено, что на ранних сроках эксперимента количество клеток с высоким содержанием белка Ki-67 у животных группы В было значительно ниже по сравнению с группой А. В отдаленные сроки эксперимента эти межгрупповые различия сохранялись с тенденцией к их нарастанию. Выраженность апоптоза, о которой судили по кардиальному уровню белков P53 и Bcl-2, в группе В через 3 суток эксперимента была сопоставима с контролем, в отдаленные же сроки эксперимента она резко повышалась, оставаясь, тем не менее, значительно более низкой по сравнению с группой А.

Полученные результаты свидетельствуют об очевидном кардиопротекторном влиянии Т и его потенциальной практической значимости для фармакотерапии Д-индуцированной регенераторно-пластической СН.

Противоишемические цереброваскулярные эффекты S-амлодипина никотината в сравнении с мексидолом

[1]Ким Г. А., [2]Ганьшина Т. С., [2]Курдюмов И. Н., [2]Масленников Д. В., [2]Курза Е. В., [2]Васильева Е. В.

1000 «Консорциум-ПИК», [2]НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, kim@pikfarma.ru

Большая распространенность, высокая смертность и инвалидизация при сосудистых заболеваниях головного мозга свидетельствуют о важности этой проблемы, решение которой продолжает оставаться весьма актуальной. В последние годы для лечения больных гипертонической болезнью предложен S-амлодипина никотинат, который по полученным нами ранее данным обладает цереброваскулярной активностью.

Настоящее исследование посвящено сравнительному изучению S-амлодипина никотината с препаратом сравнения — мексидолом и анализу механизма его действия на мозговое кровообращение.

Опыты проводились на наркотизированных нелинейных крысах-самцах. Локальный мозговой кровоток регистрировали с помощью лазерного допплеровского флоуметра ALF-21 (фирмы «TransonicSystemInc.», США) с одновременной регистрацией артериального давления. Запись производили на полиграфе фирмы «BIOPAK» (США), соединенным с персональным компьютером. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Stastistika 8,0 (Statistika Inc., США). Результаты рассматривали как значимые при $p \leq 0{,}05$. Приготовление мембранных препаратов, содержащих ГАМК$_A$-рецепторы фронтальной коры мозга крыс, и радиорецепторный анализ влияния веществ на специфическое связывание [^{3}H]-SR 95531 (габазина) проводили по модифицированным методам, опубликованным ранее. Радиоактивность каждой пробы измеряли на сцинтилляционном счётчике Tri-Carb 2900 TR (PerkinElmer) с эффективностью счёта 42 – 45 %. Результаты обрабатывали с помощью программы Graph Pad 5.0 Prizm.

Проведенные опыты показали, что S-амлодипина никотинат в большей степени усиливает кровоснабжение мозга крыс в условиях его ишемического поражения (42,5 %), в отличие от

интактных животных (15 %, $p \leq 0{,}05$). В следующей серии опытов исследовали влияние S-амлодипина никотината на локальный мозговой кровоток крыс, подвергнутых глобальной преходящей ишемии, после предварительного введения бикукуллина. Эксперименты показали, что в этих условиях S-амлодипина никотинат не вызывает существенных изменений локального мозгового кровотока, тогда как в контрольных опытах кровоток существенно возрастал. Полученные данные указывают на ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного противоишемического эффекта препарата.

Необходимо отметить, что препарат сравнения — мексидол, который широко применяется для лечения больных с ишемическими поражениями мозга, увеличивает локальный мозговой кровоток у животных в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга на 40 %, тогда как у интактных крыс препарат вызывает первоначальное снижение кровотока с последующим его восстановлением. Цереброваскулярный механизм действия мексидола также обусловлен его воздействием на $ГАМК_A$-рецепторы сосудов мозга, так как этот эффект не проявляется на фоне действия бикукуллина.

В следующей серии опытов методом радиолигандного анализа *in vitro* была изучена возможность S-амлодипина никотината непосредственно взаимодействовать с $ГАМК_A$-рецепторами с использованием мембран мозга крыс. В аналогичных условиях были исследованы амлодипина бесилат, амлодипин (основание) и нимодипин. Было установлено, что S-амлодипина никотинат конкурирует за места специфического связывания [^{3}H]-SR 95531 (габазина) с IC_{50} = 18 мкМ. Близкую степень сродства к $ГАМК_A$-рецепторам проявил также амлодипина бесилат (IC_{50} = 25мкМ), тогда как амлодипин и нимодипин оказались неактивными (IC_{50} > 1 мМ).

Таким образом, наряду с блокадой кальциевых каналов S-амлодипина никотинат способен взаимодействовать с $ГАМК_A$-рецепторами, что может лежать в основе его противоишемического цереброваскулярного эффекта.

Оценка Российских клинических рекомендаций с помощью инструмента AGREE II

[1]Кисарь Л. В. [2]Зиганшина Л. Е.

[1]*Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Калининград lkisser76@gmail.com;*
[2]*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, lezign@gmail.com*

Актуальность. Клинические рекомендации (КР) — это полезный инструмент в стандартизации фармакотерапии при различных клинических состояниях. Основная цель клинических рекомендаций — это повышение качества медицинских услуг, предоставляемых пациентам. Высокое качество и надежность КР очень важны, поскольку результаты лечения напрямую зависят от их применения. AGREE II это инструмент, который оценивает методологическую четкость, прозрачность и качество, с которыми разработаны рекомендации, включает в себя 23 вопроса в 6 различных областях здравоохранения.

Цель. В своей работе мы рассмотрели качество российских рекомендаций различных клинических состояний при заболеваниях гепатопанкреатобилиарной системы. В частности, мы проанализировали КР по лечению и диагностике острого холангита, холецистита, острого и хронического панкреатита, а также желчнокаменной болезни (ЖКБ) с использованием универсальной методологии AGREE II.

Материалы и методы. Поиск был произведен с использованием ключевых слов: клинические рекомендации, острый холангит, холецистит, острый и хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь в период с 2013 по 2017 гг. Основной источник поиска Федеральная электронная библиотека и профессиональные сообщества. Всего было найдено 17 КР из них 6 соответствующих документов были проанализированы четырьмя экспертами с помощью инструмента AGREE II. Мы проинформировали каждого эксперта как правильно использовать инструмент AGREE II.

Результаты и их обсуждение. Это описательное исследование с использованием качественных методов исследования. Эксперты оценили качество шести разделов: Сфера применения и цели, Привлечение заинтересованных сторон, Тщательность разработки, Ясность представления, Возможности применения, Независимость разработчиков. Оценка производилась по семибалльной шкале, где 1 — полностью не согласен и 7 — полностью согласен. Общее качество КР было низким, так как сумма баллов составляла от 22 % до 70 %. Данные разделов сильно различались, однако во всех шести КР разделы Сфера применения и цели, Ясность представления получили высокие баллы. В то время как разделы Возможности применения и Независимость разработчиков имели низкие баллы. Все КР нуждались в улучшении, особенно раздел Тщательность разработки. Результаты этого анализа важны для российского медицинского сообщества в целом, поскольку он показывает, что медицинские специалисты не обучены разработке руководств по клинической практике, основанных на фактических данных, не подготовлены к работе и использованию инструмента AGREE II. Он также показывает, что инструмент AGREE II можно эффективно использовать для оценки уже существующих КР и получения более качественных клинических рекомендаций в будущем.

Выводы. Доказательная медицина стала основным направлением развития клинической медицины и систем здравоохранения за последние тридцать лет. Несмотря на то, что есть много статей, описывающих, как определить, являются ли определенные КР качественными, данные собранные с помощью инструмента AGREE II в настоящее время являются наилучшим проверенным инструментом для врача или системы здравоохранения. КР являются относительно новой концепцией для российского сообщества, и таким образом, существуют трудности с созданием высококачественных рекомендаций. Наши результаты низкого общего показателя для всех проанализированных КР подтверждают это.

Влияние нимодипина на мозговое кровообращение при острой транзиторной церебральной ишемии

Клёц О. П.

Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск, olga-klyots@yandex.ru

Актуальность. В современной неврологии особое место занимает проблема церебральных сосудистых расстройств. На протяжении последних десятилетий остаётся высокой частота транзиторных ишемических атак и увеличивается распространённость повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения, а также хронической прогрессирующей цереброваскулярной патологии.

Цель. Исследование действия нимодипина на мозговое кровообращение и некоторые показатели метаболизма мозга и его оценка в качестве корректора цереброваскулярных нарушений при острой транзиторной ишемии мозговой ткани.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на ненаркотизированных животных (кроликах, белых беспородных крысах-самцах), наркотизированных кошках. Для количественного определения скорости мозгового кровотока применяли метод регистрации клиренса водорода. Напряжение кислорода в ткани мозга определяли полярографически. Тонус мозговых сосудов регистрировали методом резистографии. Газовый состав и кислотно-щелочное состояние крови определяли анализатором проб крови. Нимодипин вводили внутрибрюшинно, внутривенно, внутриартериально.

Результаты и их обсуждение. В хронических опытах на бодрствующих кроликах введение нимодипина в дозе 0.03 мг/кг приводило к максимальному усилению общего мозгового кровотока (оМКТ), кровотока в гипоталамусе, ретикулярной формации, таламусе и сером веществе головного мозга на 42,8 %, 67,4 %, 92,1 %, 67,9 % (p < 0, 01), 59,2 % (p < 0, 05) соответственно. Напряжение кислорода ($p0_2$) сразу после инфузии препарата также увеличивалось. Продолжительность эффекта составляла 30 – 45 минут. Сопротивление в церебральных сосудах мозга кошки снижалось на 20,5 % (p < 0, 01). Максимальный эффект наступал сразу после инфузии препарата и длился 15 минут.

Профилактическое введение препарата обусловило меньшее, чем в контрольной группе снижение оМКТ в период окклюзии сонных артерий. Мозговой кровоток к окончанию ишемии снижался на 29,9 % и был достоверно выше, чем у животных контрольной группы, не получавших препарат. Изменения $p0_2$ в течение всего ишемического периода не отличались достоверно от соответствующих значений, полученных в контрольной группе крыс. По окончании ишемии оМКТ у живот-

ных, получавших нимодипин, был выше значений этого показателя в контроле. Стабилизация кровотока и улучшение доставки кислорода к мозгу в условиях транзиторной церебральной ишемии способствовали нормализации метаболических процессов в ткани мозга. Нормализация pH и газового состава крови на фоне нимодипина является следствием позитивного влияния препарата на процессы окисления. Предупреждалось развитие отёка мозга.

Выводы. Нимодипин при внутривенном введении бодрствующим кроликам, вызывает увеличение объёмной скорости общего и локального церебрального кровотока, а также напряжения кислорода в различных структурах мозга.

Возрастание церебрального кровотока обусловлено снижением сопротивления во внутричерепных сосудах.

На модели острой транзиторной ишемии мозга у крыс профилактическое введение нимодипина вызывает менее выраженное по сравнению с контролем падение общего мозгового кровотока. В постокклюзионном периоде препарат способствует быстрому восстановлению церебрального кровообращения, предотвращая тем самым развитие постишемической гипоперфузии.

На фоне нимодипина усиливается утилизация кислорода мозгом, уменьшается интенсивность анаэробных процессов, о чём свидетельствует нормализация pH и газового состава оттекающей от мозга венозной крови, в церебральной ткани.

Фармакодинамика ноотропных средств

Ковалёв Г. И.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, kovalev@academpharm.ru

Актуальность. Когнитивный дефицит сопровождает такие патологии как травма мозга, инсульт, хроническая цереброваскулярная недостаточность, нейродегенеративные поражения мозга, задержка развития у детей. Задачи фармакодинамики ноотропов включают в себя изучение связи между концентрацией лекарственных веществ и достигнутым эффектом, а также характеристику мишеней их общего и специфического действия.

Целью данной работы является представление результатов комплексного изучения фармакодинамики отечественных ноотропных препаратов, полученных за последние годы в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова.

Материалы и методы. С использованием нейрохимических, радиорецепторных, электрофизиологических и поведенческих методов изучены механизмы действия пирацетама (ПИР), фенотропила (ФЕН), пантогама (ПАН), ноглютила (НГ), меклофеноксата (МЕК), ноопепта (НП), семакса (СЕМ), селанка (СЕЛ) в условиях in vivo, ex vivo и *in vitro*.

Результаты. (1). В условиях *in vitro* ПИР и ФЕН взаимодействовали с н-холинорецепторами мембран мозга крыс с IC50 8,1 и 5,9 мкМ; НГ и НП — с АМПА-рецепторами с IC50 6,4 мкМ и 80 мкМ; ПАН — с $ГАМК_Б$-рецепторами с IC_{50} = 9,9 мкМ; СЕМ — с mGluII-рецепторами с IC_{50} = 33 мкМ. Таким образом, для данных ноотропов прямыми мишенями действия являются холино-, ГАМК- и глутаматные рецепторы [Ковалёв, Фирстова, 2010]. (2). Системное введение крысам ПИР, НГ, МЕК, НГ в эквипотенциальных дозах приводило к избирательному увеличению *in vivo* внеклеточного дофамина в микродиализатах стриатума на 20 – 40 % относительно контроля (физраствор) без изменения уровней других моноаминов [Ковалёв, 1995]. (3). Естественное старение и внутриутробная интоксикация, ведущие к снижению памяти и обучаемости, сопровождаются уменьшением высвобождения дофамина из изолированных стриатумов крыс *ex vivo*. Введение НП и аналога ПИР приводило к восстановлению поведенческих и нейрохимических параметров [Ковалёв, 1993]. (4). Системное введение крысам ПИР или НП приводило к росту ЭЭГ-активности в альфа- и бета1-диапазоне, а также к снижению дельта-частот в гиппокампе и коре мозга. Внутрижелудочковое введение антагониста NMDA-рецепторов CPP противодействовало этим эффектам ноотропов [Vorobyov, et al., 2011]. (5). В условиях *ex vivo* ПИР, ФЕН, ПАН, НГ и СЕМ в результате 5-кратного в/б введения увеличивали плотность (B_{max}) NMDA-рецепторов в гиппокампах мышей, исходно демонстрирующих менее выраженную эффективность исследовательского поведения (ЭИП) в крестообразном лабиринте и меньшую B_{max} этих глутаматных рецепторов. У этих же мышей препараты уменьшали исходно более высокую плотность никотиновых холинорецепторов в мембранах префронтальной коры мозга, а также повышали концентрацию нейротрофина BDNF в гиппокампе (но не в коре мозга), менее выраженную у мышей с ЭИП. Следовательно, для всех изученных ноотропов с различной химической структурой NMDA- и никотиновые рецепторы служат общей функциональной мишенью [Ковалёв и соавт., 2008; Фирстова и соавт., 2009; Ковалёв, Фирстова, 2010]. (6). На мышах BALB/c, характеризующихся низкими ЭИП и B_{max} для NMDA-рецепторов, показан постепенный рост количества этих рецепторов, а также ЭИП в результате 7- и 14-кратного введения животным ПИР, ПАН и НП [Ковалёв и соавт., 2013; 2014; Кондрахин и соавт., 2015]. (7). Эффекты НП, СЕМ и СЕЛ различались при разных путях введения мышам BALB/c и C57BL/6: (а) в результате 5-кратного введения все 3 пептида улучшали ЭИП и вызывали анксиолитический эффект при обоих путях введения лишь у мышей BALB/c; (б) при назальном введении ноотропный эффект преобладал над анксиолитическим, тогда как анксиолитический компонент — при внутрибрюшинном [Васильева и соавт., 2016].

Изучение иммунотоксичности препарата ГСБ-106

Коваленко Л. П., Кузнецова О. С., Журиков Р. В., Коржова К. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, kovalenko.larisa@mail.ru

Исследование иммунотоксического действия препарата ГСБ-106 выполнено на 150 сертифицированных лабораторных животных, самцах мышей линий CBA, C57BL/6 и гибридах F_1 (CBA × C57BL/6) массой 18 – 20 грамм, клинически здоровых особях, полученных из питомника «Столбовая». При оценке иммунотоксичности плацебо и лекарственную форму препарата ГСБ-106 вводили перорально в терапевтически эффективной дозе для мышей и в дозе, в 10 раз ее превышающей (2,2 мг/кг и 22 мг/кг — для мышей, после перерасчета терапевтической дозы для человека 1 мг/кг активного вещества по Freireich et al,1966). Мышам опытных групп различных линий в течение 14 дней вводили таблетки плацебо и ГСБ-106 в дозах 2,2 мг/кг и 22 мг/кг (в пересчете на активное вещество). Животным контрольных групп вводили дистиллированную воду. Введение ГСБ-106 в дозе 22 мг/кг значимо увеличивало индекс массы селезенки в 1,8 раза по сравнению с контрольными особями, получавшими дистиллированную воду. Курсовое введение ГСБ-106 в дозе 2,2 мг/кг мышам-гибридам F_1 (CBA × C57BL/6) увеличивало фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой, получавшей дистиллированную воду ($p < 0,05$). Введение ГСБ-106 в дозе 22 мг/кг значимо ($p < 0,05$) увеличивало уровень активированной опсонизированным зимозаном хемилюминесценции в 8,2 раза и значимо в 6,6 раза ($p < 0,01$) увеличивало интегральный показатель хемилюминесценции S по сравнению с контрольной группой. Введение препарата ГСБ-106 перорально на протяжении 14 дней в дозе 22 мг/кг мышам линии CBA значимо увеличивало антителообразование по сравнению с данными контрольной группы животных. Двухнедельное пероральное введение ГСБ-106 в дозах 2,2 мг/кг и 22 мг/кг мышам гибридам F_1 (CBA × C57BL/6) не вызывало значимой стимуляции клеточного иммунитета по сравнению с контрольной группой.

Результаты проведенного комплексного изучения иммунотоксичности ГСБ-106 позволяют заключить, что введение плацебо и препарата ГСБ-106 в диапазоне изученных доз не оказывает иммунотоксического действия.

Изучение аллергизирующих свойств и иммунотоксичности препарата ГК-2

Коваленко Л. П., Журиков Р. В., Коржова К. В., Кузнецова О. С.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, kovalenko.larisa@mail.ru

Исследование аллергизирующих свойств и иммунотоксического действия препарата ГК-2 выполнено на 180 сертифицированных лабораторных животных, самцах мышей линий CBA, C57BL/6, гибридах F_1 (CBA × C57BL/6) массой 18 – 20 грамм, 100 самцах морских свинок альбиносов массой 250 – 300 грамм, полученных из питомников «Столбовая» и «Андреевка». При оценке иммунотоксичности мышам опытных групп 14 дней

внутрибрюшинно (в/б) вводили плацебо и препарат ГК-2 в дозах 2,2 мг/кг и 22 мг/кг (в пересчете на активное вещество). При изучении аллергенности плацебо и препарат ГК-2 морским свинкам альбиносам опытных групп вводили в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг согласно стандартным схемам иммунизации. При оценке иммунотоксичности ГК-2 было выявлено, что 14-дневное введение препарата в дозах 2,2 мг/кг и 22 мг/кг в/б мышам-гибридам F_1 (CBA × C57BL/6) значимо увеличивало массу селезенки по сравнению с контрольными особями. Однако при введении ГК-2 в дозе 22 мг/кг значимо уменьшалась клеточность селезенки и тимуса. Курсовое введение ГК-2 в дозе 2,2 мг/кг увеличивало фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). 14-дневное введение ГК-2 в дозе 2,2 мг/кг значимо увеличивало уровень активированной зимозаном хемилюминесценции в 4,0 раза и интегральный показатель хемилюминесценции S в 3,6 раза по сравнению с контрольной группой. Двухнедельное введение ГК-2 в/б в дозах 2,2 мг/кг и 22 мг/кг мышам гибридам F_1 (CBA × C57BL/6) в течение 14 дней вызывало значимую стимуляцию клеточного иммунитета по сравнению с контрольной группой. При оценке аллергенности введение плацебо и ГК-2 по стандартной схеме иммунизации в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг (в пересчете на активное вещество) не вызывало у морских свинок альбиносов системной реакции анафилаксии, однако у 40 % морских свинок, иммунизированных препаратом в дозе 10 мг/кг, выявили образование кожносенсибилизирующих антител в реакции активной кожной анафилаксии, что можно рассматривать как проявление индивидуальной чувствительности (менее 50 % наблюдений), но необходимо учитывать при составлении инструкции по применению препарата.

Проведенное исследование не установило данных, препятствующих клиническому испытанию препарата ГК-2.

Изучение противовоспалительных, иммуномодулирующих и противоопухолевых свойств СНК-411

Коваленко Л. П., Никитин С. В., Кузнецова О. С., Журиков Р. В., Сорокина А. В., Мирошкина И. А., Коржова К. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, kovalenko.larisa@mail.ru

В настоящее время при лечении онкологических заболеваний кроме классических подходов (хирургии, химио- и лучевой терапии), наиболее приоритетным направлением является поиск таргетных средств, однако проблема нарушений иммунного гомеостаза у человека при различных заболеваниях становится все более актуальной. В связи с этим востребована разработка средств, активирующих противоопухолевые механизмы иммунной защиты, оптимизирующих содержание и функциональную активность натуральных киллеров (НК-клетки) и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), содержание цитокинов, ассоциированных с опухолевым ростом, в частности провоспалительного ИЛ-6 и плейотропного ИЛ-4. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» был проведен скрининг производных 3-оксипиридинов и 5-оксипиримидинов, в результате которого было выявлено соединение СНК-411 с выраженными иммунофармакологическими, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. СНК-411 проявляет выраженное противовоспалительное действием на моделях отека на каррагенан и конканавалин А; как и простые пиримидины, СНК-411 активирует фагоцитоз, вызывает увеличение количества НК-клеток и ЦТЛ в опытах на мышах. При 14-дневном введении мышам C57Bl/6 на модели карциномы легкого Lewis (LLC) СНК-411 в дозах 50 мг/кг в/б и 100 мг/кг *per os* значимо уменьшает объем первичного опухолевого узла карциномы легкого Lewis на 9 и 16 сутки эксперимента и в 2,6 и 2,2 раза снижает количество метастазов в легких мышей на 21 сутки эксперимента. Антиметастатическое действие СНК-411 было подтверждено гистологически. В микроокружении многих солидных опухолей человека, таких как рак простаты и рак молочной железы, обнаружено повышенное содержание ИЛ-4, который увеличивает резистентность к CD95-зависимому апоптозу раковых клеток. При внутрибрюшинном введении в различные сроки роста опухоли в дозах 25 и 50 мг/кг СНК-411 подавляет содержание ИЛ-4 в 2,2 и 4,5 раза, достоверно снижает уровень ИЛ-6 на модели LLC. Иммуномодулирующие и адаптогенные свойства СНК-411, а также способность СНК-411 регулировать содержание цитокинов, ассоциированных с опухолевым ростом, подкрепляют полученные результаты об увеличении продолжительности жизни мышей-опухоленосителей при его введении в различные сроки роста опухоли.

Анксиолитик афобазол: влияние на когнитивное функционирование больных с тревожными расстройствами

Коваленок Т. В., Чепелюк А. А., Метлина М. В., Телешова Е. С.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, tata111@yandex.ru

Одной из характеристик тревожных расстройств является наличие при их развитии нарушений когнитивного функций, негативно влияющих на качество повседневной деятельности и социального функционирования.

Целью настоящей работы являлась характеристика терапевтического влияния атипичного анксиолитика афобазола на когнитивные функции больных со структурно различными тревожными расстройствами. Исследование проведено у 66 пациентов (31 мужчина и 35 женщин, средний возраст 34,7 ± 9,46 лет): 18 больных с генерализованными тревожными — ГТР (F41.1 по МКБ-10), 25 — с тревожно-фобическими — ТФР (F40.01) и 23 — с тревожно-ипохондрическими расстройствами — ТИР (F45.2). Афобазол применялся 14 дней в суточной дозе 30 мг, распределенной на 3 приема в течение дня. Для оценки когнитивного функционирования использовался тест Векслера с оценкой регистрируемых параметров до начала и на 14 день терапии. Установлено позитивное влияние афобазола на вербальные и невербальные показатели когнитивных функций, сопоставимое по выраженности у больных с ГТР, ТФР и ТИР. Обнаружены статистически значимые положительные терапевтические изменения вербального понимания, перцептивной организации и функций памяти по суммарным данным всей популяции исследованных больных. Эти изменения принципиально не различались при ГТР, ТФР и ТИР. Выявлены различия в действии афобазола на когнитивную деятельность в зависимости от индивидуальных характеристик уровня интеллекта больных (IQ) до начала терапии, имеющие особенности при синдромально разных тревожных расстройствах. При ГТР у больных с исходно низким показателем суммарного балла теста Векслера отмечалось статистически значимое улучшение параметров перцептивной организации, вербального понимания и оперативной памяти в отличие от больных с высокими характеристиками интеллекта. У больных с ТФР значимое повышение когнитивного функционирования выявлялось у исходно «успешных» и «неуспешных». У пациентов с ТИР, имевших до начала терапии низкие значения общего показателя теста Векслера, при применении афобазола достоверно улучшились значения факторов вербального понимания, перцептивной организации и памяти, а у больных с высокими значениями уровня интеллектуального развития — вербального понимания и перцептивных возможностей. Полученные результаты о влиянии афобазола на когнитивные функции у больных с тревожными расстройствами подтверждают данные психофизиологических исследований, свидетельствующих о тенденции к улучшению при терапии препаратом, прежде всего, показателей распределения, устойчивости и объема внимания, кратковременной зрительной памяти, сенсомоторной координации, интегрального показателя успешности операторской деятельности. Можно полагать, что позитивное влияние афобазола на показатели вербального понимания, внимания, памяти и перцептивной организации связано с особенностями его терапевтического действия, реализующегося в виде сочетания анксиолитического эффекта со стимулирующим компонентом.

Выводы: 1. Установлено наличие у афобазола положительного влияния на показатели когнитивного функционирования, регистрируемого с использованием теста Векслера, у больных с тревожными расстройствами. 2. Выявлены различия влияния препарата на когнитивные функции в зависимости от индивидуальных характеристик уровня интеллектуального развития больных, имеющие особенности при разной структуре тревожных расстройств. 3. Показана большая выраженность позитивного влияния на показатели вербального понимания, памяти и перцептивной организации у больных ГТР с исходно низкими параметрами когнитивного функционирования.

Белки Ерас и кальмодулин как возможный источник аритмогенеза при алкогольной кардиомиопатии

[1]Кожевникова Л. М., [2]Цорин И. Б., [2]Столярук В. Н., [2]Вититнова М. Б., [2]Никифорова Т. Д., [2]Колик Л. Г., [2]Крыжановский С. А.

[1]*НИИ общей патологии и патофизиологии;*
[2]*НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, lubovmih@yandex.ru*

Ранее на разработанной нами трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии (АКМП) было показано, что у крыс, потреблявших 10 %-ный этанол в течение 24 недель, резко снижается электрическая стабильность кардиомиоцитов [Крыжановский С. А. и соавт., 2015]. Возникновение электрической нестабильности кардиомиоцитов, по-видимому, связано с формированием у алкоголизированных животных дополнительного аномального очага возбуждения в области лакун легочных вен в левом предсердии и увеличением неоднородности последовательности деполяризации предсердий и желудочков сердца. В настоящее время каких-либо независимых электрофизиологических предикторов, свидетельствующих об электрической нестабильности миокарда, для алкогольной кардиомиопатии не идентифицировано [Guzzo-Merello G. et al., 2015]. В последние годы установлено, что белки Ерас (exchange protein directly activated by cAMP) могут инициировать нарушение электрической стабильности миокарда. При этом Ерас-индуцированная генерация злокачественных нарушений сердечного ритма не сопровождается удлинением эпикардиального потенциала действия, трансмурального градиента реполяризации или изменением продолжительности эффективного рефрактерного периода кардиомиоцитов — электрофизиологических предикторов аритмий, а обусловлена спонтанным выбросом ионов кальция из депо саркоплазматического ретикулума [Hothi S. S et al., 2008].

Цель настоящего исследования — изучение динамики изменения экспрессии белков Ерас и CaM в сердце и сосудах крыс с АКМП.

Показано, что алкоголизация крыс в течение 24 недель приводит к статистически значимому увеличению уровня мРНК гена Ерас1 в 1,5 раза в левом желудочке (с 1,03 ± 0,09 до 1,53 ± 0,09 отн. ед.; $p = 0{,}0012$) и в 1,4 раза — в правом предсердии (с 0,91 ± 0,04 до 1,28 ± 0,1 отн. ед.; $p = 0{,}017$) по сравнению с таковыми показателями у контрольных животных.

Во всех отделах сердца отмечено значительное, статистически значимое увеличение экспрессии гена Ерас2. Так, уровень мРНК белка Ерас2 в левом желудочке возрастал в 2,9 раза, в левом предсердии — в 3,2 раза и в 3 раза — в правом предсердии (соответственно с 1,034 ± 0,08 до 2,989 ± 0,19 отн. ед., $p < 0{,}000001$; с 1,041 ± 0,09 до 3,287 ± 0,21 отн. ед., $p < 0{,}00001$ и с 1,037 ± 0,09 до 3,09 ± 0,3 отн. ед.; $p < 0{,}00001$).

В предсердиях и левом желудочке сердец, извлеченных у алкоголизированных крыс, обнаружен высокий уровень экспрессии гена CaM. По сравнению с сердцами контрольных животных содержание мРНК CaM возрастало в 1,8 раза в желудочке, в 1,7 и 1,5 раза — в левом и правом предсердиях (соответственно с 1,019 ± 0,06 до 1,805 ± 0,1 отн. ед., $p = 0{,}0003$; с 1,023 ± 0,07 до 1,724 ± 0,05 отн. ед., $p < 0{,}00001$ и с 1,155 ± 0,05 до 1,705 ± 0,1 отн. ед., $p < 0{,}01$).

Таким образом, в результате проведенных исследований впервые показано, что в условиях АМКП в миокарде предсердий и левого желудочка сердца происходит гиперэкспрессия генов белков Ерас и CaM на уровне их мРНК. Есть все основания полагать, что эти регуляторные белки являются ключевым триггером аритмогенеза при алкогольной кардиомиопатии.

Новые возможности лечения бактериальных инфекций в клинической практике

Козлов С. Н.

Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, snk@antibiotic.ru

Несмотря на обширный перечень применяющихся в клинической практике антимикробных лекарственных средств, лечение тяжелых бактериальных инфекций, в особенности внутрибольничных, довольно часто связано с большими трудностями. Одной из наиболее существенных причин, обусловливающих данную проблему, является формирование резистентности патогенных микроорганизмов, особенно возбудителей нозокомиальных инфекций, к антибактериальным препаратам, которое во многих странах, включая РФ, достигло высокого уровня и рассматривается как угроза национальной безопасности.

Ведущим механизмом развития резистентности к β-лактамным антибиотикам, в том числе цефалоспоринам, является выработка микроорганизмами особых ферментов — β-лактамаз, действие которых направлено на разрушение данных препаратов. В целях преодоления указанного механизма резистентности в 80-х годах XX века были целенаправленно созданы ингибиторы β-лактамаз и на их основе — ингибиторозащищенные β-лактамы.

В течение многих лет единственным ингибиторозащищенным цефалоспорином являлся цефоперазон/сульбактам, имеющий преимущества по антимикробной активности перед «незащищенными» антибиотиками. В то же время ряд недостатков цефоперазона, входящего в комбинацию (невысокая активность в отношении *Pseudomonas aerugonosa* — одного из важнейших возбудителей нозокомиальных инфекций, наибольшая гепатотоксичность среди цефалоспоринов, способность вызывать гипопротромбинемию), во многих случаях ограничивают использование цефоперазона/сульбактама при тяжелых инфекциях.

В последние годы созданы два новых ингибиторозащищенных цефалоспорина — цефтазидим/авибактам и цефтолозан/тазобактам.

Цефтазидим превосходит цефоперазон по активности в отношении *P. aeruginosa*, имеет более благоприятный профиль переносимости. Авибактам является новым ингибитором β-лактамаз, обладающим принципиально другим механизмом взаимодействия с этими ферментами и обеспечивающим цефтазидиму защиту от большего числа классов β-лактамаз по сравнению с сульбактамом. Благодаря таким особенностям цефтазидим/авибактам обладает существенно большими клиническими возможностями в плане активности в отношении многих возбудителей тяжелых внутрибольничных инфекций. С учетом результатов проведенных контролируемых клинических испытаний этот препарат показан для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, осложненных инфекций мочевых путей, нозокомиальной пневмонии (включая ассоциированную с ИВЛ), а также инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

Антибактериальный компонент второго препарата — цефтолозан — новейший цефалоспорин V поколения, которому присуща самая высокая среди цефалоспоринов активность в отношении *P. aeruginosa,* причем он способен действовать на штаммы возбудителя, устойчивые к пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, карбапенемам, а также обладающие множественной антибиотикорезистентностью. Тазобактам обеспечивает цефтолозану невосприимчивость к инактивации многими β-лактамазами, продуцируемыми как аэробными, так и анаэробными грамотрицательными бактериями, и, тем самым, расширяет его клинические возможности. К настоящему моменту цефтолозан/тазобактам официально зарегистрирован для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций мочевых путей. Клинические исследования данного препарата при других нозологических формах инфекций продолжаются.

Практика назначения эмпирической антимикробной терапии при инфекционном эндокардите в Российской Федерации

Козлов С. Н., Данилов А. И.

Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, snk@antibiotic.ru

Актуальность. Инфекционный эндокардит (ИЭ) относится к числу достаточно часто встречающихся тяжелых заболеваний. Несмотря на применение современных методов диагностики, в том числе трансэзофагеальной эхокардиографии, компьютерной томографии, масспектрометрии и полимеразной цепной реакции, установленные алгоритмы проведения бактериологического анализа крови, внедрение схем рациональной антимикробной терапии, летальность при ИЭ остается достаточно высокой, составляя более 20 %.

Цель. Изучить практику назначения эмпирической антимикробной терапии при ИЭ в Российской Федерации.

Материалы и методы. Исследование включало случаи ИЭ пациентов, находившихся на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях 9 регионов РФ с сентября 2006 г. по декабрь 2016 г. Критерии включения: наличие диагноза установленного или вероятного ИЭ в истории болезни пациента, взятие образцов крови для бактериологического исследования и доступность клинической и демографической информации для заполнения индивидуальной регистрационной карты.

Результаты и обсуждение. Проанализировано 406 случаев ИЭ. В ходе назначения стартовой антимикробной терапии в 59,3 % использовалась монотерапия, в 41,7 % — комбинированная терапия. При этом следует отметить, что комбинированный характер антимикробной терапии ИЭ способствует профилактике рецидивов и снижению длительности терапии, в особенности в случае энтерококковой этиологии.

Проведенный анализ показал, что наиболее часто назначались аминогликозиды (гентамицин, амикацин) — у 22,8 %, парентеральные цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) — у 22,1 % и гликопептиды (ванкомицин) — у 14,5 % пациентов. Фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин) были назначены в 6,7 %, аминопенициллины (ампициллин) — в 6,6 %, антистафилококковые пенициллины (оксациллин) — в 6,4 %, защищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат) — в 4,1 %, парентеральные цефалоспорины I поколения (цефазолин) — в 3,8 %, цефалоспорины IV поколения (цефепим) — в 2,6 %, карбапенемы (имипенем, меропенем) — в 2,2 %, природные пенициллины (бензилпенициллин) — в 1,9 %, антисинегнойные цефалоспорины III поколения (цефоперазон) — в 1,7 %, нитроимидазолы (метронидазол) — в 1,6 % случаев. Остальные группы антимикробных препаратов (цефалоспорины II поколения, липопептиды, макролиды, рифамицины, линкозамиды, оксазолидиноны, антисинегнойные пенициллины) назначались менее чем у 1 % больных. В условиях лидирующей позиции *Staphylococcus aureus* в этиологической структуре ИЭ и инъекционной наркомании в структуре факторов риска данной нозологии следует отметить необоснованность высоких цифр назначения цефалоспоринов III поколения без предшествующего определения возбудителя. Эффективность терапии по данным выполненного исследования: выздоровление — 6,4 %, улучшение — 44,9 %, отсутствие эффекта — 45,2 %, ухудшение — 0,7 %, летальный исход — 2,7 %.

Выводы. 1. Практика назначения эмпирической антимикробной терапии при ИЭ в РФ не соответствует современным клиническим рекомендациям (комбинированная терапия назначена лишь в 41,7 % случаев, выявлено редкое назначение препаратов с высокой антистафилококковой активностью). 2. Необходимо продолжить дальнейшее изучение проблемы ИЭ с целью разработки и внедрения в клиническую практику отечественных рекомендаций по лечению данного заболевания.

Распадаемость лекарственных форм в положительно и отрицательно заряженных жидкостях с различным редокс-потенциалом

Колесниченко П. Д., Першина М. А.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, farpavel@narod.ru, marina140494@mail.ru

Актуальность темы. Распадаемость твердой лекарственной формы определяется как потеря ею формы и дезинтеграция на отдельные фрагменты нерастворимой оболочки и, возможно, остаток ядра за определенное количество времени. На распадаемость лекарственной формы в воде влияет множество факторов: природа вспомогательных веществ оболочки и ядра таблетки, температура, pH, а также редокс-потенциал растворителя. Влияние электроактивированных (ЭАВР) растворов, насыщенных или обедненных гидратированными электронами, может играть роль в разрушении кристаллической решетки растворяемого вещества и образовании гидратной оболочки, а также проникновении растворителя в поры оболочки таблетки с последующим набуханием и дезинтеграцией. Жидкость, которой запиваются таблетки, может влиять на фармакокинетику препарата, стоит лишь вспомнить о том, что таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, не следует запивать щелочной водой во избежание преждевременного высвобождения содержимого. Однако значение редокс-потенциала не зависит от pH, свойства ЭАВР не базируются на концентрации протонов и определяются окислительной или восстановительной активностью молекул.

Цель. Установить возможное влияние ионизированных жидкостей с различным редокс-потенциалом на время распадаемости таблетированных лекарственных форм.

Материалы и методы: магнитная мешалка; лабораторные весы; исследуемые жидкости (вода дистиллированная, ЭАВР с положительным (-350 мВ) и отрицательным (+700 мВ) значением редокс-потенциала, желудочный сок, смеси желудочного сока с ионизированными жидкостями с положительным и отрицательным редокс-потенциалом в соотношении 1:1); таблетки «Пирацетам» и «Церукал» (покрытые пленочной оболочкой), таблетки «Анаприлин» и «Флавамед» (прессованные без оболочки), прибор Пановой, чашка Петри. Определение распадаемости проводилось согласно методике ОФС ГФ XII «Распадаемость».

Результаты и обсуждение. Для измерения распадаемости таблетированных лекарственных препаратов таблетку исследуемого препарата погружали в чашку Петри, заполненную раствором в объеме 60 мл и сверху помещали точечный жим на 3 кг. Засекалось время до распада сначала оболочки, а затем и ядра таблетки. Наблюдалось изменение времени распадаемости лекарственной формы:

1) Церукал и пирацетам (таблетки в пленочной оболочке) распадались примерно одинаково в обеих смесях желудочного сока с жидкостями, однако в жидкости с отрицательным редокс-потенциалом оболочка пирацетама распадалась в 1,5 раза дольше, оболочка церукала — в 3 раза дольше.

2) Ионизированные жидкости как с положительным, так и с отрицательным редокс-потенциалом замедляли распад анаприлина по сравнению с водой

3) Обе смеси желудочного сока с ионизированными жидкостями почти в 2 раза замедлили распад флавамеда в сравнении с чистым желудочным соком; также жидкость с положительным редокс-потенциалом замедлила распад в сравнении с водой

Выводы. Изменение ОВП среды в месте растворения влияет на деградацию лекарственной формы и, соответственно, всасывание лекарственного вещества, что может быть использовано для направленного изменения скорости высвобождения и всасывания лекарственного вещества.

Изучение аллергизирующих свойств карбамилированного дарбэпоэтина

Колесниченко П. Д., Першина М. А.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, farpavel@narod.ru, marina140494@mail.ru

Актуальность. В рамках доклинических исследований нового лекарственного препарата изучение аллергизирующих свойств является необходимым шагом для общей оценки безопасности, особенно, учитывая химическую структуру вещества — карбамилированный дарбэпоэтин является гликопротеином и может иметь потенциально высокую аллергенность, вызывая широкий спектр аллергических реакций вплоть до анафилактического шока.

Цель. Изучение аллергизирующих и мутагенных свойств препарата Карбамилированный дарбэпоэтин, раствор для инъекций (ООО «Фармапарк», Россия).

Материалы и методы. Аллергизирующее действие изучено на половозрелых морских свинках-альбиносах, крысах линии Wistar и мышах BALB/c обоего пола путем поставновки следующих проб: реакция кожной анафилаксии, реакция общей анафилаксии, реакция гиперчувствительности замедленного типа, непрямая реакция дегрануляции тучных клеток.

Результаты и обсуждение. В ходе проведения исследования активной кожной анафилаксии препарата Карбамилированный дарбэпоэтин, раствор для инъекций (ООО «Фармапарк», Россия) обнаружено, что исследуемый препарат в однократной и десятикратной суточных терапевтических дозировках при подкожном введении не вызывал признаков активной кожной анафилаксии, размер пятна экссудата соответствовал размеру такового в контрольной группе. На модели реакции об-

щей анафилаксии обнаружено, что исследуемый препарат в однократной и десятикратной (50 мкг/кг и 500 мкг/кг, соответственно) суточных терапевтических дозах не вызывает анафилактического шока. При постановке реакции гиперчувствительности замедленного типа на мышах обнаружено, что исследуемый препарат в концентрации 110 мкг/мл не влияет на размер лапки относительно контрольной группы. Показатель дегрануляции тучных клеток во всех группах не превышал 10 %, значимой реакции иммунной системы на препарат выявлено не было.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют в пользу отсутствия у препарата Карбамилированный дарбэпоэтин аллергизирующих свойств.

Изучение седативных и адаптогенных свойств настоек официнального сырья валерианы сомнительной и валерианы волжской, произрастающих в Воронежской области

Колосова О. А., Коренская И. М., Бузлама А. В.

Воронежский государственный университет, Воронеж, buzlamaa@yandex.ru

Актуальность. С валерианой лекарственной (Valeriana officinalis L.s. I.) в европейской медицине по популярности и значимости вероятно не может сравниться ни одно другое растение. Вместе с тем неясность её таксономического статуса вызывает постоянные дискуссии. По данным Ю. Н. Горбунова сборный цикл валерианы лекарственной включает 9 близкородственных видов, произрастающих в РФ [1]. На территории Воронежской области распространены валериана сомнительная (Valeriana dudia Bunge) и валериана волжская (Valeriana wolgensis Kasakew), на сегодняшний день мало изученные в фармакологическом отношении.

Цель — сравнительное изучение седативных и адаптогенных свойств настоек из корневищ с корнями валерианы сомнительной и валерианы волжской.

Материалы и методы. Настойки получены методом дробной мацерации из воздушно сухого сырья в соотношении 1:5. Экстрагент: спирт этиловый 70 %. Официнальное сырье валерианы сомнительной и валерианы волжской заготовлено в Подгоренском и Лискинском районах Воронежской области соответственно. Доклинические исследования проведены на белых аутбредных конвенциональных крысах и мышах самцах. Оценивали седативную активность по данным теста «открытое поле» (крысы, $n = 40$, $m = 270 – 290$ г) по стандартной методике через 1 час после введения настоек из корневищ с корнями валерианы сомнительной и валерианы волжской. Адаптогенную активность оценивали в тесте «принудительное плавание с грузом» при температуре воды 22 – 24єС через 3 часа после введения настоек, антигипоксантную активность определяли на модели гипоксической гиперкапнии (мыши, $n = 40$, $m = 20 – 25$ г) [2].

Результаты и обсуждение. На модели гипоксической гиперкапнии установлено, что официнальная настойка валерианы повышает продолжительность переносимости гипоксии на 4,6 %, настойка валерианы волжской и валерианы сомнительной не более чем на 5,6 %, что свидетельствует об отсутствии антигипоскантного эффекта. В тесте «открытое поле» на фоне введения официнальной настойки валерианы латентный период увеличился на 76,7 % по сравнению с контролем, снизилась вертикальная и горизонтальная двигательная активность на 36,0 и 45,9 %, норковый рефлекс — на 80,4 %, груминг на 27,4 % и количество фекальных болюсов на 27,5 %. Настойка валерианы волжской и валерианы сомнительной обеспечили достоверное увеличение латентного периода не менее чем в 2 раза, снижение горизонтальной двигательной активности не менее чем в 2 раза, исследовательской активности в 9 раз, груминга в 4 раза, фекальных болюсов не менее чем в 1,5 раза по сравнению с контролем, причем выраженность эффектов валерианы сомнительной являлась максимально выраженной по большинству показателей. В тесте «принудительное плавание» установлено, что официнальная настойка валерианы повышает продолжительность плавания на 70,7 %, настойка валерианы волжской на 29,9 %, а настойка валерианы сомнительной в 2 раза по сравнению с контролем.

Выводы. Настойка из корневищ с корнями валерианы сомнительной проявляет выраженную седативную активность по данным теста «открытое поле», сочетающуюся с адаптогенной активностью по данным теста «принудительное плавание», по большинству показателей значительно превосходя эффективность настойки валерианы волжской.

Литература

1. Горбунов Ю. Н. Валерианы флоры России и сопредельных государств / Ю. Н. Горбунов. — М. : Наука, 2002. — 206 с.
2. Доклинические исследования лекарственных веществ: учебное пособие /А. В. Бузлама, В. А. Николаевский, Ю. Н. Чернов, А. И. Сливкин; под ред. А. А. Свистунова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 383 с.

Экспериментальная фармакокинетика антидепрессанта пептидной структуры ГСБ-106

Колыванов Г. Б., Бочков П. О., Шевченко Р. В., Грибакина О. Г., Жердев В. П., Тарасюк А. В., Гудашева Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, zherdevpharm@mail.ru

Актуальность. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» создан димерный дипептидный миметик ГСБ-106. ГСБ-106, в отличие от моноаминергических антидепрессантов, действует непосредственно на специфические тирозинкиназные рецепторы нейтротрофина BDNF (нейротрофического фактора головного мозга).

Цель. Изучение процессов всасывания, распределения и экскреции соединения ГСБ-106 в эксперименте на крысах.

Методы исследования. Для количественной оценки концентраций ГСБ-106 в биоматериале (плазма крови, моча, кал, гомогенаты органов и тканей) использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты и их обсуждение. Тестируемое вещество вводили крысам внутрижелудочно и внутривенно в дозе 150,0 мг/кг. После однократного внутрижелудочного введения исследуемое вещество в организме крыс определяется на протяжении 4 ч. Учитывая, что период полуэлиминации составил 0,7 ч ГСБ-106 можно отнести к группе «короткоживущих» лекарственных веществ. Абсолютная биодоступность соединения ГСБ-106 составила 5,59 %. Показано, что ГСБ-106 распределяется по органам и тканям неравномерно. Тканевая доступность ГСБ-106 в хорошо васкуляризированных органах (печень, почки, селезенка) значительно выше, чем в скелетной мускулатуре крыс. Тканевая доступность в печени составила 0,25, в органе-мишени -мозге мозге данный показатель составил 0,05. После однократного внутрижелудочного введения ГСБ-106 крысам в дозе 150 мг/кг в суточной моче исходное вещество не обнаружено, а с суточным калом выводится около 0,0001 % неизмененного соединения от введенной дозы. Фармакокинетика ГСБ-106 линейна в диапазоне доз 50 – 150 мг/кг.

Выводы. На крысах изучена фармакокинетика соединения ГСБ-106 после различных способов введения и доз. Показана перспективность разработки пероральной лекарственной формы.

Синтез и фармакологическая активность замещенного глипролина ГЗК-111

Колясникова К. Н, Кузнецова Е. Н., Волкова Ю. С., Таллерова А. В., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, kszolotova@mail.ru

Актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения психическими расстройствами страдает около 10 % населения, причем основная доля приходится на тревожные, депрессивные расстройства и деменцию. Многолетние фундаментальные исследования в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова привели к открытию эндогенного нейропептида цикло-пролилглицина (ЦПГ) (Gudasheva T. A. et al., 1996), способного регулировать память и тревогу (Середенин С. Б. и др., 2002), а также обладающего антигипоксическим и нейропротекторным действием. Эти эффекты могут быть связаны с тем, что ЦПГ оказывает положительное модулирующее действие на глутаматные АМРА-рецепторы и усиливает синтез мозгового

нейротрофического фактора BDNF (Гудашева Т. А. и др., 2016).

Цель работы. С целью создания потенциального лекарственного препарата для комплексного лечения психиатрических патологий, включающих тревожные, депрессивные расстройства и нарушения когнитивных функций нами получен замещенный дипептид, этиловый эфир *N*-фенилацетилглицил-*L*-пролина (*N*-Phac-Gly-*L*-Pro-OEt, ГЗК-111), который, по нашим предположениям, должен легко превращаться в ЦПГ в биологических средах.

Материалы и методы. Замещенный дипептид ГЗК-111 синтезировали из *N*-фенилацетилглицина и этилового эфира *L*-пролина методом смешанных ангидридов. Изучение метаболизма защищенного глипролина проводили *in vitro* с использованием плазмы крови беспородных крыс-самцов методом ВЭЖХ с УФ-детектированием. Антиамнестический эффект ГЗК-111 был изучен в тесте условного рефлекса пассивного избегания на крысах с амнезией, вызванной электроконвульсивным шоком в дозах 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг, в/б. Анксиолитическая активность ГЗК-111 была исследована в тесте приподнятого крестообразного лабиринта на крысах в дозах 0,75; 1,5 и 3,0 мг/кг, в/б. Антигипоксический эффект ГЗК-111 был изучен в тесте нормобарической гипоксии с гиперкапнией на мышах в дозах 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг, в/б. Нейропротекторная активность ГЗК-111 была исследована на модели ишемического инсульта, вызванного транзиторной окклюзией средней мозговой артерии у крыс, в дозе 0,5 мг/кг при субхроническом введении. Антидепрессивное действие ГЗК-111 было изучено в тесте вынужденного плавания по Порсолту в дозах 1,0; 5,0 и 10,0 мг/кг при субхроническом внутрибрюшинном введении в сравнении с амитриптилином (10 мг/кг в/б).

Результаты и их обсуждение. Методом ВЭЖХ показано, что при инкубации ГЗК-111 с плазмой крови наблюдается образование ЦПГ. Для ГЗК-111 были подтверждены все нейропсихотропные эффекты, характерные для ЦПГ. Установлено, что ГЗК-111 обладает антиамнестической активностью во всем изученном диапазоне доз (0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг, в/б), проявляя наиболее выраженный эффект в дозе 0,5 мг/кг (90 %); анксиолитической активностью (1,5 мг/кг, в/б), повышая время пребывания в открытых рукавах в 12 раз по сравнению с контрольными значениями, а также антигипоксической (0,5 мг/кг в/б), нейропротекторной и антидепрессивной активностями. На модели ишемического инсульта, вызванного транзиторной окклюзией средней мозговой артерии у крыс, ГЗК-111 в дозе 0,5 мг/кг, в/б, в 1,6 раз уменьшал объем зоны инфаркта и улучшал неврологический статус животных. Установлено, что при субхроническом введении в дозе 10 мг/кг, в/б, ГЗК-111 проявляет в тесте Порсолта антидепрессивное действие, сопоставимое с эффектом амитриптилина (10 мг/кг).

Выводы. Таким образом, нами был получен линейный замещенный глипролин ГЗК-111 с ЦПГ-ергическим механизмом действия, полезный для комплексного лечения психиатрических патологий, включающих тревожные, депрессивные расстройства и нарушения когнитивных функций.

Динамика влияния ноотропов на исследовательскую активность и плотность NMDA-рецепторов

Кондрахин Е. А., Салимов Р. М., Ковалёв Г. И.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, kelseness@mail.ru

Актуальность. Поиск базисной гипотезы действия ноотропов до сих пор остается актуальным направлением в нейропсихофармакологии. Основными механизмами действия ноотропных средств считаются влияние на метаболические и биоэнергетические процессы в нервной клетке и взаимодействие с нейромедиаторными системами мозга. Одна из этих систем — ионотропный NMDA-рецептор глутамата. Ноотропы улучшают когнитивную деятельность путем увеличения активности NMDA-рецепторов при различных нарушениях памяти, при которых наблюдается нарушение работы этих нейромедиаторных систем. Общий специфический эффект при отсутствии установленного общего молекулярного механизма действия делает актуальным выявление синаптических процессов, через которые НП оказывают свое модулирующее влияние на когнитивные функции.

Цель исследования — изучение участия глутаматных NMDA-рецепторов в формировании специфического эффекта ноотропных препаратов.

Методы. Исследования проводили на самцах мышей линии BALB/c и C57Bl/6 массой 25 – 30 г. В настоящей работе изучено влияние ноотропных препаратов (пирацетам- 200 мг/кг; пантогам- 200 мг/кг; ноопепт- 0,5 мг/кг). Мышей каждой линии разделяли на контрольную (физ. раствор) и 2 опытные группы (препараты). После в/б введения ноотропов в 3-х режимах (1-, 7- и 14-дневного) была использована поведенческая неинвазивная модель состояния когнитивного дефицита — метод закрытого крестообразного лабиринта. В дальнейшем извлеченные структуры мозга были использованы в методике радиолигандного связывания фенциклидинового сайта NMDA-рецептора (МК-801). Основным критерием данного метода является реакция особи на новизну — исследовательское поведение, которое составляет часть высших интегративных процессов и основано на врожденной способности каждого животного к различной степени эффективности исследовательского поведения в новой обстановке.

Результаты. Установлено, что пирацетам (200 мг/кг) вызывает увеличение количества (плотности) NMDA-рецепторов у мышей BALB/c на 25 % при 1-, 7- и 14-кратных введениях. Наблюдается нарастание специфического ноотропного эффекта пирацетама, который увеличивается на 32 % при 14-кратном введении. Ноотропный эффект ноопепта (1 мг/кг/день, в/б) у мышей BALB/c достигал 126 % к 7-му дню введения и сопровождался увеличением плотности NMDA-рецепторов в гиппокампе на 16 %. Показано, что 14-кратное введение пантогама (200 мг/кг/день, в/б) у мышей BALB/c вызывает увеличение плотности NMDA-рецепторов в гиппокампе на 27 %, совпадающее с увеличением специфического ноотропного эффекта на 24 %.

Выводы. 1. Под воздействием 1-, 7- и 14-кратного введения пирацетама у мышей BALB/c наблюдается быстрое и постоянное увеличение NMDA-рецепторов и медленное нарастание специфического ноотропного эффекта. 2. Ноопепт вызывает у мышей BALB/c ноотропный эффект, достигающий максимальных значений на 7-й день эксперимента. Динамика изменения плотности NMDA-рецепторов в гиппокампе мышей BALB/c соответствует характеру увеличения индекса ЭИП. 3. 1-, 7- и 14-кратное введение пантогама вызывает у мышей BALB/c медленное увеличение плотности NMDA-рецепторов в гиппокампе, постепенное нарастание специфического ноотропного эффекта, а неспецифических эффектов не отмечается.

Экспериментальная оценка эффектов миметика 4-й петли BDNF на термических моделях ноцицепции и при моделировании синдрома отмены морфина

Константинопольский М. А., Чернякова И. В., Колик Л. Г.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, makonstant.24@mail.ru

Актуальность. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) вовлечен в процессы долговременной потенциации, одного из компонентов синаптической пластичности (Gottmann K. et al., 2009), кроме того, супраспинальные BDNF-связанные TrkB рецепторы участвуют в формировании антиноцицептивных реакций (Guo W. et al., 2006). Сконструированный на основе бета-изгиба 4-й петли BDNF миметик ГСБ-106 [гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-серил-L-лизина)] селективно активирует TrkB рецепторы и проявляет выраженную антидепрессивную активность в опытах *in vivo* (Гудашева Т. А. и соавт., 2013). Учитывая, что антидепрессанты широко используются для устранения психических нарушений у наркологических больных, а также данные о влиянии ГСБ-106 на обмен основных нейромедиаторов в структурах мозга, ответственных за развитие зависимости от опиатов, целью настоящей работы было изучение антиаддиктивного потенциала миметика BDNF ГСБ-106 при моделировании опиатной зависимости и оценка его влияния на пороги болевой реакции у крыс при термической стимуляции.

Материалы и методы. Опыты выполнены на беспородных белых крысах-самцах с массой тела 250 – 270 г, в каждой группе было по 8 – 10 животных. Для термического раздражения ноцицепторов использовали стандартные тесты «отдергивание хвоста» («tail flick», «Ugo Basile») и тест «горячей пласти-

ны» («hot plate», «Ugo Basile»). ГСБ-106 (субстанция), синтезированный в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», вводили в дозах 0,1 – 1,0 мг/кг, в/б, за 30 мин до тестирования и регистрировали латентный период реакции через 30 мин, 60 мин, 24 ч, 48 ч и 72 ч относительно исходного уровня порогов болевой чувствительности и в сравнении с соответствующими показателями контрольной группы. Оценку влияния ГСБ-106 на показатели поведения морфин-зависимых животных выполняли на крысах, получавших морфин в течение 5 дней в возрастающих дозах по стандартной схеме, для провокации синдрома отмены (СО) использовали налоксона гидрохлорид в дозе 1 мг/кг. (Константинопольский М. А. и соавт, 1992, 2011).

Результаты. Полученные данные показали, что миметик BDNF ГСБ-106 в дозе 0,1 мг/кг демонстрировал анальгетические свойства, повышая болевые пороги на 50,3 % ($p < 0{,}001$) в тесте «tail flick» и на 28,8 % ($p < 0{,}01$) в тесте «hot plate» через 24 ч после 1-кратного введения в сравнении с контрольной группой. Сходные изменения болевых порогов регистрировали при ведении дипептидного миметика BDNF в дозе 1,0 мг/кг в тесте «hot plate» через 24 и 48 ч. Анальгетический эффект ГСБ-106, отмеченный через 24 ч после введения, частично (в тесте «tail flick») и полностью (в тесте «hot plate») устранялся антагонистом опиатных рецепторов налтрексоном (1,0 мг/кг, в/б). Впервые показано, что ГСБ-106 в дозе 0,1 мг/кг снижал суммарный индекс выраженности поведенческих признаков налоксон-индуцированного синдрома отмены на 55,2 % ($p < 0{,}01$) при однократном и на 45,6 % ($p < 0{,}01$) при субхроническом введении по сравнению с группой активного контроля, в частности, устраняя или существенно ослабляя такие признаки физической зависимости как скрежет зубами, пилоэрекция, ринорея, встряхивания лап и головы. При оценке тактильной чувствительности у морфин-зависимых крыс в условиях его отмены пороги были снижены по сравнению с исходным уровнем (на 88,1 %, $p < 0{,}001$) и с контрольными животными (на 85,0 %, $p < 0{,}001$). ГСБ-106 в дозе 0,1 мг/кг при однократном и субхроническом введении не оказывал значимого влияния на пороги тактильной чувствительности у животных в условиях морфиновой абстиненции.

Выводы. Дипептидный димерный миметик BDNF ГСБ-106 обладает умеренной длительной антиноцицептивной активностью и способен снижать выраженность неврологических и вегетативных проявлений зависимости от опиатов.

Модулирующие эффекты аналогов эндогенных нейропептидов в отношении состояния зависимости от опиатов у крыс

Константинопольский М. А., Колик Л. Г.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, makonstant.24@mail.ru

Актуальность. Нейропептиды, присутствующие в ЦНС, и их аналоги представляют собой разнообразный по химической структуре и функциям класс фармакологических агентов. Отдельные их представители используются в клинической практике, в частности, в терапии неврологических нарушений. Среди них гептапептиды Семакс и Селанк, обладающие ноотропной, нейропротективной и анксиолитической активностью. Однако, эти препараты в настоящее время не нашли экспериментально обоснованного применения в наркологической практике. Традиционные анксиолитики, используемые для купирования признаков зависимости от опиатов, имеют существенные побочные эффекты, их действие носит временный, паллиативный характер, кроме того, производные бензодиазепинов при превышении рекомендуемых дозировок и сроков приема вызывают состояния психической и физической зависимости (Levounis P et al, 2016).

Цель работы — исследовать влияние Селанка, Семакса и эндогенного нейропептида циклопролилглицина (Гудашева Т. А. и соавт., 2001) в сравнении с феназепамом на поведенческой модели зависимости от опиатов с оценкой отдельных признаков и суммарного индекса (СИ) налоксон-индуцированного синдрома отмены (СО) морфина у крыс.

Материалы и методы. Опыты были выполнены на беспородных белых крысах-самцах с массой тела 250 – 270 г. Оценку влияния нейропептидов на показатели поведения морфин-зависимых животных выполняли на крысах, получавших морфин в течение 5 дней по стандартной схеме (Константинопольский М. А. и соавт, 1992, 2011). Аналог АКТГ$_{4\text{-}10}$ Семакс (субстанция, ИМГ РАН, 0,05 — 0,5 мг/кг), аналог тафцина Селанк (субстанция, ИМГ РАН, 0,3 мг/кг) и циклопролилглицин (субстанция, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, 0,05 – 0,15 мг/кг) растворяли в воде и вводили в/б в объеме 1 мл/кг массы тела. Феназепам (таблетки, в дозе 0,5 мг/кг) растворяли в воде и вводили *per os*, в объеме 1 мл/кг массы тела.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в условиях эксперимента феназепам только при субхроническом введении снижал выраженность СО морфина на 32,8 % и восстанавливал тактильные пороги до уровня 23,7 % ($p < 0{,}001$) от исходных значений. Селанк при 1-кратном и при субхроническом введении понижал значение СИ СО на 39,6 и 38,9 % ($p < 0{,}01$), соответственно, и восстанавливал уровень тактильной чувствительности до значений 31,0 и 12,8 % ($p < 0{,}05$) по сравнению с группой «морфин» 4,2 %. Семакс в дозе 0,05 мг/кг при 1-кратном и при субхроническом введении снижал значение СИ СО на 36,4 и 30,0 % ($p < 0{,}05$), соответственно, и частично восстанавливал тактильную чувствительность до уровня 24,7 % при субхроническом введении в сравнении с группой «морфин» 7,6 % ($p < 0{,}009$), при этом Семакс в дозе 0,5 мг/кг был не эффективен. При использовании ЦПГ при 1-кратном введении отмечали уменьшение СИ СО на 29,4 % и 33,0 %, соответственно, и восстановление тактильных порогов чувствительности до значения 23,2 % ($p < 0{,}05$) и 60,7 % ($p < 0{,}01$), соответственно. Высказывается предположение о том, что центральные эффекты Селанка, Семакса и ЦПГ могут быть связаны с модуляцией активности BDNF системы, широко представленной в разных структурах мозга, в том числе, связанных с «системой награды».

Выводы. Полученные данные указывают на преимущества изученных нейропептидов при сравнении с феназепамом в аспекте их возможного применения в качестве средств устранения симптомов физической зависимости от опиатов.

Фригопротекторный эффект ингибитора циклооксигеназы-2 в эксперименте

Коптяева Р. Г.

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Koptyaeva1@yandex.ru

Отморожение часто приводит к инвалидизации, а на Севере России оно является краевой патологией. Нарушения в организме при острой холодовой травме трудно поддаются лечению. Не совершенны методы и превентивной терапии. Это требует изучения препаратов, эффективных в экстремальных условиях низких температур.

Целью работы явилось изучение фригопротекторного эффекта нестероидного противовоспалительного средства целекоксиба на модели отморожения, индуцированного хлорэтилом.

Материалы и методы. Исследование выполнено на крысах Вистар, самках, весом 180 – 200 г, содержащихся на стандартной диете, в количестве 90 штук. Вызывали строго локализованное отморожение хлорэтилом кожи спины. В опытной группе животным назначался целекоксиб в суточной дозе 2мг/кг за три дня до холодового повреждения однократно утром. Контрольную группу составили животные, которым вводили физиологический раствор за три дня до отморожения. Эксперимент длился 18 дней. Материалом исследования служила кожа поврежденных участков, кровь. Использовали гистологические, иммуноферментные, биохимические, гематологические, статистические методы исследования. Каждые три дня в обеих группах определяли продукцию провоспалительных цитокинов, подсчет лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, билирубин, активность лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, Статистическая обработка результатов проведена на ПК с помощью пакета программ SPSS 15. Различия считались достоверными при $p < 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение: в опытной группе продукция провоспалительных цитокинов на третий день после травмы значительно уменьшилась по сравнению с контролем. Раньше нормализовалась активность ферментов. К концу опыта поврежденные участки кожи были полностью восстановлены в опытной группе.

Выводы. Ингибитор циклооксигеназы-2 (целекоксиб) в суточной дозе 2мг/кг в эксперименте на крысах Вистар (самках) проявил фригопротекторный эффект.

Исследование настойки из травы репешка на экспериментальной модели токсического гепатита

[1]Коренская И. М., [2]Музалевская Е. Н., [3]Шадрин Е. Е.

[1]*Воронежский государственный университет;*
[2]*Воронежский государственный медицинский университет Минздрава России,* [3]*ООО «АМП», Воронеж, irmich65@yandex.ru*

Актуальность. Перспективным растением для получения препаратов желчегонного, гепатопротективного, противовоспалительного действия является трава репешка обыкновенного (*Agrimonia eupatoria* L.). Как показали последние исследования, в траве содержится ряд полифенолов: катехины, процианидины, флавоноиды (кверцетин, кемпферол) и фенольные кислоты [1].

Цель — исследование фармакотерапевтической эффективности настойки из репешка травы на модели токсического гепатита у экспериментальных животных.

Материалы и методы. Настойки получены методом дробной мацерации из воздушно сухого сырья в соотношении 1:5. Экстрагент: спирт этиловый 70 %. Репешка трава заготовлена в Новоусманском районе Воронежской области. Фармакологическая активность настойки репешка обыкновенного оценивалась согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств ($n = 24$, $m = 210 – 220$ г, разделенные на 4 группы)[33]. Содержание животных осуществлялось в соответствии с действующими нормами. Токсический гепатит индуцировали путем однократного введения зондом в желудок животных тетрахлорметана (далее — ТХМ) контрольной и опытных групп в виде 50 % масляного раствора в дозе 4 мл/кг после пищевой депривации в течение 24 часов. Контрольной группе животных после ТХМ препараты не вводили. Интактом служили здоровые животные, которым вводили однократно в желудок воду дистиллированную в объеме 2,5 мл. Животным опытных групп вводили в течение 7 дней в желудок суспензию сухого остатка спиртовой настойки репешка обыкновенного в 1 % крахмальной слизи и через 1 час после последнего введения вводили ТХМ. Препарат сравнения — Карсил (суспензия на 1 % крахмальной слизи в дозе 156 мг/кг в пересчете на силимарин) по аналогичной схеме. Критерии оценки — маркеры печеночного цитолиза и холестаза: аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), билирубин общий.

Результаты и обсуждение. При исследовании сыворотки крови через 1 час после введения ТХМ в контрольной группе животных выявлено достоверное повышение активности АлАТ и АсАТ на 51,3 % ($p < 0,05$) и 75,3 % ($p < 0,05$) соответственно, что свидетельствует о развитии синдрома цитолиза гепатоцитов. На фоне профилактического введения Карсила активность АлАТ и АсАТ относительно контрольной группе снизилась на 18,4 % ($p < 0,05$) и 33,2 % ($p < 0,05$) соответственно. Уровень билирубина соответствовал показателям интактных животных. В опытной группе животных, получавшей с профилактической целью настойку репешка, были получены следующие данные: активность АлАТ и АсАТ снизилась на 16 % ($p < 0,05$) и 38 % ($p < 0,05$) соответственно, уровень билирубина снизился на 42,1 %. При проведении патологоанатомических исследований контрольной и опытных групп установлено, что через сутки после введения ТХМ печень животных желтовато-красного цвета. Масса печени крыс контрольной группы достоверно увеличена относительно интакта на 26,2 % ($p < 0,05$), опытной группы животных получавших Карсил — на 35,6 % ($p < 0,05$), опытной группы получавших настойку репешка на 23,9 % ($p < 0,05$). В опытной группе животных, получавших настойку репешка за час до введения ТХМ изменение массы печени относительно показателя интакта достоверно не значимо, и достоверно ниже относительно показателя контроля на 1,75 % ($p < 0,05$).

Выводы. На модели острого токсического гепатита индуцированного ТХМ на экспериментальных животных показана гепатопротекторная активность 70 % настойки репешка обыкновенного.

Литература

1. Correia H. Polyphenolic profile characterization of Agrimonia eupatoria L. by HPLC with different detection devices / H. Correia, A. González-Paramás, M. T. Batista. — Biomed Chromatogr. — 2006. — Т. 20, N 1. — P. 88 – 94.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ред. члена-корр. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. — 2-изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. — 832 с.

Возможные механизмы интероцептивных дифференцировочных эффектов амитриптилина

Королев А. О., Кудряшов Н. В., Волкова А. В., Шимширт А. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, tony.korolev@gmail.com

Актуальность. Трициклический антидепрессант амитриптилин (Амн) обладает интероцепивными стимульными свойствами в условиях оперантной модели лекарственной дифференцировки у крыс. Экспериментальные данные свидетельствуют о вовлечении ГАМК-ергической системы в механизм действия ряда антидепрессивных препаратов (Амн, миансерин и амоксапин). Нейростероидная система, выполняя гомеостатическую роль у позвоночных при реагировании на стресс, также может участвовать в механизмах психотропных эффектов антидепрессантов, в частности флуоксетина.

Целью настоящей работы является изучение роли $ГАМК_A$ рецепторов и метаболизма прогестерона в реализации интероцептивных стимульных свойств Амн.

Материалы и методы. У 12 крыс самцов Вистар (массой 250 – 300 г) была сформирована оперантная лекарственная дифференцировка Амн (5,4 мг/кг, в/б, раствор для инъекций, Московский Эндокринный Завод) и физиологического раствора в условиях оператного поведения на основе питьевого подкрепления. Инверсный агонист бензодиазепинового сайта $ГАМК_A$ рецептора флумазенил (Фмл) (15 мг/кг, субстанция Sigma-Aldrich), селективный ингибитор 3альфа-гидроксистероидной оксидоредуктазы индометацин (7,5 мг/кг, субстанция Sigma-Aldrich), селективный ингибитор 5α-редуктазы финастерид (5 мг/кг, субстанция Sigma-Aldrich) и селективный ингибитор $ГАМК_A$ рецептора бикукулин (1 мг/кг, субстанция Sigma-Aldrich) использовали в тесте на антагонизм с интероцептивными эффектами Амн. Селективный агонист $ГАМК_A$ рецептора мусцимол (0,1 – 1 мг/кг, субстанция Sigma) и нейростероидный предшественник прегненолон (50 мг/кг, субстанция Sigma-Aldrich) применяли в тестах на замещение эффектов Амн. Все вещества вводились внутрибрюшинно.

Результаты и их обсуждение. В условиях заместительного теста селективный агонист $ГАМК_A$ рецепторов мусцимол вызывал частичную зависимую от дозы генерализацию интероцептивных эффектов Амн. В тесте на антагонизм с интероцептивными эффектами Амн, бикукулин снижал % выборов рычагов, адекватных введению Амн. Полученные результаты позволяют предположить «заинтересованность» определенных популяций $ГАМК_A$ рецепторов в механизме психотропной активности трициклических антидепрессантов. Прегненолон не воспроизводил стимульных свойств Амн (5,4 мг/кг). В тесте на антагонизм со стимульными свойствами Амн индометацин не оказывал влияния на интероцептивные эффекты первого. При совместном введении с Амн (5,4 мг/кг), финастерид (5 мг/кг) также не изменял стимульные свойства антидепрессанта. Таким образом, в условиях метода лекарственной дифференцировки изменения отдельных этапов метаболизма нейростероидов не оказывали влияния на интероцептивные эффекты Амн.

Выводы. Ингибиторы синтеза нейростероидов в ЦНС индометацин (7,5 мг/кг) и финастерид (5 мг/кг) не оказывают влияние на интероцептивные эффекты Амн (5,4 мг/кг) у крыс Вистар. Нейростероидный предшественник прегненолон (30 — 50 мг/кг) не воспроизводит интероцептивных эффектов Амн (5,4 мг/кг). Селективная блокада $ГАМК_A$ рецепторов бикукуллином (1 мг/кг) вызывает частичное нарушение интероцептивных стимульных свойств Амн (5,4 мг/кг), что согласуется с данными литературы об участии ГАМК-ергической системы в механизме действия антидепрессантов.

Перспективность создания отечественных фитопрепаратов на основе сырья Ginkgo biloba L.

Корчагина Д. В., Дубищев А. В., Куркина А. В., Куркин В. А., Самокрутова О. В., Мунина И. И., Додонова Н. А., Булатова М. В., Савирова Т. Ю.

Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, dinakad@yandex.ru

На отечественном фармацевтическом рынке среди ассортимента фитопрепаратов с ноотропным, антидепрессивным и анксиолитическим действием преобладают средства зарубежного производства. Среди них — ноотропный препарат гинкго двулопастного «Танакан» (Beaufour Ipsen, Франция), антидепрессанты на основе экстракта зверобоя: «Негрустин» (Hexal AG, Германия), «Гелариум Гиперикум» (Bionorica AG, Германия), «Деприм» (Lek, Словения). Их относительная дороговизна является поводом для поиска и разработки конкурентоспособных отечественных фитопрепаратов. Гинкго двулопастной успешно культивируется в Краснодарском и Ставропольском краях, что дает возможность экономичного производства импортозамещающих нейротропных средств.

В рамках изучения нейротропной активности была поставлена цель: исследовать антидепрессивный, ноотропный и анксиолитический эффект настойки гинкго двулопастного, приготовленной на 70 % спирте сотрудниками кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ под руководством профессора В. А. Куркина.

Действие исследуемой настойки в дозе 100 мг/кг изучали на белых беспородных крысах обоего пола массой 180 – 250 г. Контрольные животные получали дистиллированную воду с добавлением спирта в эквивалентной массе 100 мг/кг и концентрации (70 %) для тестируемых настоек. Ноотропная активность оригинального препарата сравнивалась с эффектами Танакана в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ), антидепрессивное действие — с эффектами оригинальной настойки зверобоя продырявленного на 70 % спирте в тесте «отчаяния». Анксиолитическая активность оценивалась в тесте «открытое поле» (ОП) по сравнению с интактным контролем.

Поисковая активность — важнейший адаптивный механизм, который повышает вероятность выживания проявляющих ее особей. В условиях ОП поиск проявляется выходом животных во внутренние квадраты поля, увеличением количества обследованных отверстий. Под действием настойки гинкго двулопастного в 3 раза (P,001) увеличивалось количество обследованных отверстий с тенденцией более частого выхода в центр площадки по сравнению с контролем. Стрессовое состояние вызывали у крыс, помещая их в цилиндр диаметром 25 см и высотой 40 см, на 1/3 наполненный водой (t = 27 °C). Фиксировали все активные попытки животных выбраться из воды в течение первых 5 мин после погружения. После нескольких неудачных попыток животные принимали неподвижную позу с упором на задние лапы о дно цилиндра. Иммобилизация (неподвижность) расценивается как эквивалент отчаяния или депрессии. Настойка гинкго укорачивала время иммобилизации на 15 %, настойка зверобоя — на 20 %. УРПИ вырабатывали в установке с электрифицированным полом. Рефлекс считался выработанным, когда животное, обнаружив безопасную площадку, оставалось на ней не менее 3 мин. Сразу после обучения вызывали амнезию путем пропускания электрического тока (F = 5 Гц, $t_и$ = 5 мсек, U = 150 В) через ушные электроды до реакции электросудорожного шока (ЭСШ), затем вводили исследуемый препарат, и спустя сутки оценивали сохранность УРПИ. Таким образом, вырабатывался навык пассивного избегания у 100 % животных. Под действием настойки гинкго время поиска безопасной площадки уменьшалось на 56 %, а Танакан сокращал время поиска на 66 % по сравнению с контролем (P = 0,001).

Результаты экспериментов свидетельствуют о перспективности создания отечественных фитопрепаратов на основе сырья Ginkgo biloba L. с ноотропным, анксиолитическим и антидепрессивным действием.

Полимодальное действие противодиабетических средств

Косолапов В. А., Бабков Д. А., Васильев П. М.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, НИИ фармакологии ВолгГМУ, Волгоград, vad-ak@mail.ru

Известно, что некоторые противодиабетические препараты обладают полифункциональным действием. Их эффекты делят на секретогенные, периферические и плейотропные. Так гликлазид, помимо основного инсулин-секретогенного действия, оказывает ряд внепакреатических эффектов: активирование транслокации транспортеров глюкозы, стимуляция липогенеза и гликогенеза, угнетение липолиза, увеличение утилизации глюкозы в тканях, улучшение инсулин-рецепторного взаимодействия. Он снижает выраженность микрососудистых осложнений СД, влияя на гемостаз и микроциркуляцию, уменьшает уровень атерогенных липопротеинов (ЛП), активирует антиоксидантную систему (АОС), проявляет антирадикальные свойства (Спасов, 2011), снижает конечные продукты гликирования белков (КПГ) (Балаболкин, 2005). Метформин — «золотой стандарт» в лечении СД2 и его осложнений (Аметов, 2014), действует внепанкреатически, ингибируя синтез глюкозы печенью, повышая ее утилизацию мышцами, превращая лактат, нормализуя инсулинорезистентность, повышая транспорт глюкозы в эндотелии сосудов и миокарде, увеличивая уровень инкретинов и экспрессию гена рецептора к инкретинам. Он препятствует развитию сосудистых осложнений СД, действуя на гемостаз и микроциркуляцию, снижая уровень атерогенных ЛП, активируя АОС и снижая продукцию активных форм кислорода в аортальных эндотелиоцитах, уменьшая уровень КПГ. Метформин активирует цикло-аденозин-монофосфат-протеинкиназу (АМФК), играющую основную роль в энергетическом балансе клетки и регулирующую функции различных мишеней, что лежит в основе полимодальности его эффектов (Zhou, et al., 2001). Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) также проявляют плейотропное действие, оказывая противовоспалительные, антиагрегантные, кардиопротекторные, гепатопротекторное, иммунотропные, транквилизирующие эффекты (Аметов, 2014: Zhao, 2014). Новый антидиабетический препарат диабенол (лимиглидол) (Спасов и др., 2008) также оказывает полимодальное действие, включая антитромбогенные (Кучерявенко и др., 2015), гемореологические (Спасов и др., 2009), антиоксидантные (Спасов и др., 2011), геропротекторные и противоопухолевые свойства (Popovich, et al., 2005).

Современный взгляд на создание полифункциональных средств меняется от случайного выявления мультитаргентости к направленному конструированию множественных лигандов. Описаны десятки сочетаний мишеней, в отношении которых конструируются лиганды и проводятся исследования их активности (Morphy, 2004). Исследуются новые мишени в лечении СД2, такие как ингибирование натрий-зависимого транспортера глюкозы, создание инкретино-миметиков длительного действия, ингибиторов гликоген-синтазы киназы 3β, ингибиторов протеин тирозин фосфатазы 1В (ПТФ1В) (Abuhammad, 2016; El-Kaissi, 2011). Проводится конструирование и поиск мультитаргетных средств — сочетанных лигандов рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (ППАРγ и ППАРα), активаторов глюкокиназы (ГК) и ППАРγ, ингибиторов ДПП-4 и α-глюкозидазы, сочетанных ингибиторов ДПП-4, α-глюкозидазы или альдозоредуктазы, снижающих гликирование белков (Lu, 2014; Lin, 2015; Jeon, 2013; Stefek, 2011).

В наших исследованиях при поиске новых потенциальных противодиабетических средств с полимодальным действием в качестве мишеней исследования были выбраны ДПП-4 и ГК, а также PTP1B и АМФК.

Был осуществлен скрининг 450 новых химических соединений. В результате выявлено соединение 1 из ряда триазоло[1, 5-а]пиримидинов, статистически значимо повышающее активность ГК в диапазоне концентраций 10–300 мкМ, в концентрациях более 50 мкМ превышая активность препарата сравнения PF-04937319. Также, соединение концентрационно-зависимо ингибирует активность ДПП4 с величиной IC_{50} 39,74 мкМ. Таким образом, производное проявляет два вида активности — активирует глюкокиназу и ингибирует дипептидилпептидазу типа 4.

Найдено соединение 2 производное имидазо[2, 1-а]изохинолина. В концентрации 100 мкМ оно увеличивает активность АМФК более чем на 127 % относительно базового уровня. Параметр EC_{50} при этом составляет 47,42 мкМ, что превосходит стандартное вещество сравнения AICAR. Также, соединение 2 в концентрации 100 мкМ ингибирует активность ПТФ1В на 66 %, что сравнимо с активностью селективного ингибитора ПТФ1В вещества сравнения NSC-87877.

В исследованиях *in silico* при проведении докинга новых веществ в предполагаемые мишени действия была установлена их способность взаимодействовать с несколькими мишенями.

Таким образом, выявленные соединения обладают бивалентной активностью, сравнимой или превосходящей мишень-специфические вещества сравнения. Разработка новых средств, обладающих полимодальным синергетическим антидиабетогенным действием, позволит как увеличить чувствительность периферических тканей к инсулину, так и усилить захват и утилизацию глюкозы, что повысит эффективность противодиабетической терапии.

Способ оценки ренопротективных свойств лекарственных средств в эксперименте

Костина Д. А.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, kostina da@bsu.edu.ru

Актуальность. Острая почечная недостаточность является одной из причин инвалидизации и смертности у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Ведущим механизмом формирования острого почечного повреждения являются ишемические и реперфузионные повреждения. В последние годы рост интереса к данной проблеме обусловлен следующими факторами: увеличением количества операций с применением искусственного кровообращения, развитием трансплантологии с увеличением доли трансплантаций от живого донора, тенденцией к выполнению органосохраняющих операций при раке почки, использованием нефротоксичных рентгенконтрастных средств. В связи с этим разработка легко воспроизводимой модели ишемии-реперфузии почек является одной из важных задач экспериментальной фармакологии.

Цель. Разработка легко воспроизводимого способа оценки ренопротективных свойств лекарственных средств в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование проводили на крысах линии Wistar. Под общей анестезией (хлоралгидрат, 300 мг/кг внутрибрюшинно) производили срединную лапаротомию. Производили выделение почечных ножек и последовательно накладывали атравматичные сосудистые зажимы на обе ножки с ишемическим периодом 30 минут под контролем микроциркуляции. Далее производили снятие зажимов, промывали брюшную полость 0,9 % раствором натрия хлорида и послойно ушивали рану. Через 24 часа после эксперимента животных подвергали эвтаназии с последующим забором крови из левого желудочка для биохимических исследований. Концентрацию уровня сывороточного креатинина и мочевины определяли по стандартной методике. Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Межгрупповые различия анализировались параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости.

Результаты и их обсуждение. В группе интактных животных сывороточные концентрации креатинина и мочевины составили 69,07 ± 2,82 мкмоль/л и 89,88 ± 3,89 ммоль/л. В группе с моделированием ишемии-реперфузии почек данные лабораторные критерии возрастали до 89,88 ± 3,89 мкмоль/л и 6,46 ± ,16 ммоль/л соответственно, т.е. данные показатели статистически достоверно отличались от показателей лабораторных животных. Уровень креатинина таким образом вырос в 1,3 раза по сравнению с интактными животными, что не соответствует современным критериям острого почечного повреждения.

Выводы. 30-минутная билатеральная модель ишемии-реперфузии почек не позволяет смоделировать достаточную для использования в экспериментах степень острого почечного повреждения, в связи с чем, рекомендуется использовать более продолжительные эпизоды ишемии.

Изменение активности Na^+, K^+ — АТФазы при остром тяжелом отравлении нейротоксикантами

Кострова Т. А., Батоцыренова Е. Г., Кашуро В. А., Жиляева Е. Х.

Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург, tasia.pcma.le4@mail.ru

Важную роль в обеспечении нормального функционирования нервных клеток играет фермент — Na^+, K^+ — АТФаза, участвующий в регуляции распределения катионов натрия и калия между клеткой и межклеточным пространством и определяющий биоэлектрические свойства мембран нервных клеток. В свою очередь, барбитураты взаимодействуют с бензодиазепин — барбитуратными рецепторами, значительно повышая чувствительность рецепторов к ГАМК. Что приводит к снижению возбудимости клеточной мембраны, соответственно, изменению активности Na^+, K^+ — АТФазы, угнетению передачи импульсов между нейронами, а в больших дозах, вызывают токсические повреждения нервной системы — развитие психотических и психопатологических реакций, а также, необратимых повреждений головного мозга. Известно, что 40 % всех энергетических затрат клетки тратится на обеспечение работы Na^+, K^+ — АТФазы. В связи с этим, восполнение энергетических затрат клетки является проблемой. В данном исследовании для ресинтеза АТФ использовался метиловый эфир циклокреатинфосфата. В клетках нервной ткани он поддерживает жизнеспособность клеток при недостатке кислорода и демонстрирует антиоксидантный эффект.

В связи с вышеизложенным, целью данного исследования являлось исследование активности Na^+, K^+ — АТФазы в микросомах головного мозга крыс при остром отравлении тиопенталом натрия и лечении метиловым эфиром креатина.

Эксперимент выполнен на 48 белых беспородных крыс-самцов из питомника «Рапполово» весом 200 – 220 г. Введение тиопентала натрия производили внутрибрюшинно в дозе LD50 за 6 и 24 часа до взятия биологического материала. Крысы были разделены на 3 группы: 1 группа — контрольная, вторая группа — с введением тиопентала натрия в дозировке LD50, третья группа — тиопентал натрия в дозировке LD50 и пролеченная метиловым эфиром циклокреатина. Через 6 и 24 часа после введения нейротоксикантов в микросомах головного мозга крыс определялась активность фермента Na^+, K^+ — АТФазы.

Активность мембранно-связанного фермента Na^+, K^+ — АТФазы в микросомах мозга головного мозга крыс после 6-ти часового воздействия тиопентала падает в 3 раза. Возможно, это связано с нарастающими изменениями в окислительно-восстановительном статусе клетки. Потребности антиоксидантной защиты клетки, особенно обмена системы глутатиона требуют повышенных количеств восстановленного $НАДФ^+$ и, соответственно, затрат АТФ на фосфорилирование глюкозы. К 24 часам активность фермента повышается, на 20 % по отношению к активности фермента на 6 часов.

Лечение отравленных тиопенталом животных метиловым эфиром креатина несколько меняет картину. На 6 часов активность Na^+, K^+ — АТФазы в микросомах головного мозга крыс снижается в 2 раза по сравнению с контрольными показателями. К 24 часам активность снижается еще больше, на 60 % по сравнению с контрольными значениями. То есть использование метилового эфира креатина способствует доставке АТФ из матрикса митохондрий в цитозоль клетки в большем количестве и это используется ферментом для выполнения своих функций.

Острое воздействие депримирующих агентов запускает окислительно-восстановительные реакции, приводящие к развитию компенсаторных процессов, направленных на восстановление функций поврежденных клеток. Таким образом, изменение свойств мембраны в результате окислительного стресса приводит к падению активности фермента в обоих случаях, но с разной скоростью.

Исследование фармакологической активности субстанции Агсулар®

Костыро Я. А., Костыро В. В.

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутск; yanakos@irioch.irk.ru

Актуальность. Сердечно-сосудистая патология, всплеск развития которой наблюдается во всем мире, в том числе и в России, приводит к тромбозу и является наиболее частой причиной смертности и инвалидизации населения. В основе развития предтромботических состояний лежит атеросклеротическое повреждение кровеносных сосудов, к которому приводят нарушения системы гемостаза, ухудшение реологических свойств крови, нарушения липидного обмена в организме. Для профилактики и лечения атеросклероза и тромбозов в современной медицинской практике используются лекарственные средства, относящиеся к различным фармакологическим группам, но до сих пор поиск новых эффективных гиполипидемических и антитромботических препаратов является актуальным вопросом медицинской и фармацевтической науки.

Целью данного исследования является экспериментальное изучение фармакологической (гиполипидемической и антикоагулянтной) активности оригинальной субстанции Агсулар®.

Материалы и методы. Исследование гиполипидемической активности в опытах *in vitro* проводили на сливной гиперлипидемической сыворотке крови людей, имеющих различные нарушения липидного обмена. Содержание общего холестерина ($ХС_{общ.}$) в сыворотке крови определяли с помощью биохимического анализатора «BTS-330» и реагентов производства фирмы «Biosystems» по унифицированной методике (Медицинские лабораторные технологии и диагностика. 1999), количество атерогенных липопротеидов (β-ЛП) в сыворотке крови определяли по модифицированному методу Бурштейна (Ловягина Т. Н. и др. Вопр. мед. химии. 1965. № 5. С. 17 – 22).

Исследование антикоагулянтной активности в опытах *in vitro* проводили на референтной нормальной пулированной плазме (РНП-плазма), представляющей собой лиофильно высушенную контрольную плазму крови человека с нормальным диапазоном значений. Увеличение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) определяли, используя мануальный вариант и унифицированную методику (Баркаган З. С. и др., 1999), а также реактивы фирмы «Технология-Стандарт». В качестве препарата сравнения использован гепарин (раствор для инъекций 5000 ЕД/мл, Московский эндокринный завод).

Результаты и их обсуждение. Использование подобранных «терапевтических» гипокоагуляционных доз гепарина (0,18 ЕД/мл) и субстанции Агсулар® (0,025 мг/мл) вызывает сопоставимый антикоагулянтный эффект — увеличение АПТВ в 2,3 раза для гепарина и в 2,0 раза для субстанции Агсулар® соответственно. Субстанция Агсулар® в «терапевтической» гипокоагуляционной дозе оказывает и гиполипидемическое действие, заключающееся в снижении основных показателей липидного обмена. Так, уровень $ХС_{общ.}$ сыворотки крови снижается на 9,0 % по сравнению с контролем, в то время как гепарин снижает этот показатель всего на 6,8 %, при этом также наблюдается значимое снижение уровня β-ЛП на 12,1 %, снижение же этого показателя под действием гепарина достигает всего 5.6 %.

Выводы. Таким образом, в результате проведенных экспериментов была показана антикоагулянтная и гиполипидемическая активность субстанции Агсулар®. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований фармакологической активности в опытах *in vivo* на моделях гиперлипидемических и гиперкоагуляционных состояний.

Моделирование условий гипоксии *in vitro*

Котельникова А. С., Тимохина А. С., Щеблыкина О. В., Надеждин С. В., Даниленко Л. М., Бурда Ю. Е.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, kotelnikova.alla2017@yandex.ru

Актуальность. Одной из актуальных проблем экспериментальной и клинической фармакологии является разработка методов оценки эффективности новых лекарственных средств. В настоящее время синтезируется множество новых субстанций с предполагаемым антигипоксическим эффектом. Учитывая вышеперечисленное, актуальным является поиск новых тест-методов для оценки эффективности новых антигипоксантов.

Цель. Разработка тест-системы, моделирующей условия гипоксии invitro.

Материалы и методы. В работе использовались лейкоциты, полученные общепринятым способом из крови крыс линии Wistar. Полученную суспензию лейкоцитов подвергали центрифугированию в течение 10 мин. при 1000 об/мин, супернатант удаляли, а осадок ресуспендировали в 12 мл питательной среде RPMI-1640 с глутамином (ПанЭко). Культивирование производили в 24-луночных пластиковых планшетах. В каждую ячейку планшета добавляли 500 мкл полученной суспензии лейкоцитов, поверх которой добавляли 500 мкл питательной среды RPMI-1640 с глутамином (ПанЭко). Группу контроля составляли лунки с лейкоцитами и питательной средой. В качестве отрицательного контроля в лунки добавляли 10 % раствор формалина. Для моделирования гипоксии использовалось масло OilforTissueCulture (SAGE), которое вносилось в лунки в количестве 500 мкл поверх питательной среды с целью прекращения доступа кислорода. Культивирование проводили 2 суток в CO_2-инкубаторе, заполненном газовой смесью (95 % воздуха + 5 % CO_2), при температуре 37 °С и относительной влажности 100 %. Количественную оценку выживаемости клеток производили на 3 сутки. Для оценки жизнеспособности клеток использовали двухкомпонентный краситель, включающий 2 μМ кальцеина и 4 μМ этидиум бромида. Из лунок планшета сливали питательную среду, проводили отмывание клеток с помощью фосфатного буфера; после чего к оставшимся на дне лунок клеткам добавляли 200 мкл буферного раствора и 100 мкл раствора содержащего флуоресцентный краситель. Клетки культивировали в CO_2 — инкубаторе (CO_2 5 %) в течение 45 мин. при температуре 37 °С, после чего отмывали лейкоциты фосфатным буфером. Оценка жизнеспособности производилась с помощью флуоресцентного микроскопа EclipseTi-S (Nikon) при увеличении x10. Флуоресценция живых клеток регистрировалась при длине волны 495нм, мертвых –при длине волны 530нм. Для подсчета количества клеток использовалась программа EZ-C1 FreeViewer Ver3.90(Nikon). Оценка выживаемости клеток рассчитывалась по формуле: количество живых клеток/(количество живых клеток + количество мертвых клеток) · 100. Статистический анализ производился с помощью программного обеспечения StatSoft STATISTICA 10.0

Результаты и их обсуждение. В ходе эксперимента установлено, что количество живых клеток в контрольной группе составляло 108,75 ± 18,6, мертвых — 220,0 ± 19,56. В группе отрицательного контроля живых клеток — 85,83 ± 15,72; нежизнеспособных — 198,33 ± 31,44. В группе моделированной гипоксии живых клеток — 46,04 ± 17,51, мертвых — 365,0 ± 77,52. В результате подсчетов установлена жизнеспособность клеток каждой группы: в группе контроля — 33 %, в группе отрицательного контроля — 30 %, при моделировании гипоксии — 11,19 %. Таким образом в условия гипоксии, моделированных с использованием масла, количество живых клеток было достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,01$). Также в группе с добавлением формалина жизнеспособность клеток была ниже чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Выводы. В результате эксперимента установлено, что использование масла в качестве барьерной среды позволяет моделировать условия гипоксии при культивировании лейкоцитов *in vitro*. Учитывая полученные результаты, разработанную тест-систему можно использовать для оценки свойств антигипоксических препаратов на различных культурах клеток.

Нейропсихотропные свойства низкомолекулярного димерного дипептидного миметика фактора роста нервов человека, ГК-2h

Котельникова С. О., Крайнева В. А., Гарибова Т. Л., Гудашева Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, ailantha@mail.ru

Прогресс в определении механизмов заболеваний, сопровождающихся нейродегенераций (болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона, инсульты, различные деменции и др.) способствует выявлению новых фармакологических мишеней для разработки эффективных средств патогенетической фармакотерапии. Один из современных подходов к созданию таких пре-

паратов базируется на представлениях о механизмах эндогенного регулирования функций нейронов и их регенерации. Среди известных эндогенных регуляторных белков особое внимание уделяется нейротрофинам и среди них фактору роста нервов (ФРН, nerve growth factor, NGF). Актуальным подходом к регуляции системы ФРН в ЦНС является создание (конструирование и синтез) низкомолекулярных миметиков факторов роста, взаимодействующих с соответствующими рецепторами. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» сконструирован и ситезирован низкомолекулярный дипептидный миметик 4-й петли ФРН человека гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-глицил-лизина), ГК-2h. Ранее в исследованиях *in vitro* были выявлены его нейропротекторные свойства.

Целью настоящего исследования явилось изучение нейропсихотропных свойств ГК-2h в опытах на крысах.

Материалы и методы. Геморрагический инсульт вызывали деструкцией мозговой ткани в области внутренней капсулы, ишемический — фотоиндуцированным тромбозом префронтальной коры головного мозга крысы. Моделирование БА проводили путем внутрижелудочкового билатерального введения крысам Амилоидаβ (Aβ), или вызывая дефицит холинергической системы после длительного введения и отмены скополамина. Оценивались гибель животных, неврологический дефицит (шкала Mc Grow), проводился морфометрический анализ. Влияние соединения на память исследовалось на моделях амнезии условных реакций пассивного (УРПИ) и активного (УРАИ) избегания, пространственную память оценивали в водном лабиринте Морриса.

Результаты. Показано, что ГК-2h при внутрибрюшинном введении крысам обладает нейропротекторными свойствами на моделях инсультов и БА. ГК-2h в дозе 1,0 мг/кг/5 дней у крыс с геморрагическим инсультом уменьшает гибель животных, ослабляет неврологический дефицит, нормализует обучение и память, а после ишемического инсульта — улучшает воспроизведение памятного следа. Нейропротекторная активность ГК-2h на моделях инсультов подтверждена морфометрически: ГК-2h увеличивает плотность выживших нейронов в мозге крыс после геморрагического инсульта и уменьшает (в 2 раза) общий объем повреждения мозга у животных с ишемией в сенсомоторной области коры. На модели БА, вызванной Aβ, ГК-2h в дозе 0,1 мг/кг при 5-ти дневном ведении ослабляет нарушения пространственной ориентации и памяти в водном лабиринте Морриса. В условиях холинергического дефицита, вызванного повторным введением и отменой скополамина, соединение восстанавливает у крыс формирование УРАИ. В сравнении с мемантином нейропротекторный эффект ГК-2h выявляется в меньших дозах.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных нейропротекторных свойствах ГК-2h, которые характеризуются коррекцией поведения и состояния животных на моделях инсультов и болезни Альцгеймера.

Влияние ингибиторов ренин-ангитензиновой системы на обратное ремоделирование трабекулярной сети глаза *in vitro* и *in vivo*

[1,3*]Красильникова А., [1,2]Нурул Айнша Бакри, [1,2]Рену Агарвал, [1,4]Сити Хамима Шейк Абдул Кадир, [1,2]Иежитца И., [1,2]Нафиза Мохд Исмаил

[1]*Медицинский факультет Техологиеского Университета МАРА, кампус Сунгай Булохl;*
[2]*Центр Нейроисследований, Медицинский факультет Технологического Университета МАРА, Сунгай Булох, Селангор, Малайзия;*
[3]*Волгоградский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Волгоград, Россия;*
[4]*Институт Медицинской и Молекулярной Биотехнологии, Технологического Университета МАРА, Сунгай Булох, Селангор, Малайзия;*
** krasilnikova ann@mail.ru; krasilnikova anna@salam.uitm.edu.my*

Актуальность. Структурные изменения трабекулярной сети (ТС) приводят к нарушению оттока внутриглазной жидкости и повышению внутриглазного давления (ВГД), одного из главных факторов риска развития глаукомы. Ремоделинг ТС ассоциируется с накоплением компонентов межклеточного матрикса (ММ), таких как фибронектин (FN) и альфа-актин (α-SMA), либо с уменьшением образования матрикс металлопротеиназ (ММР), ответсвенных за деградацию ММ. Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) снижают ремоделинг различных тканей, однако их эффект на ТС изучен недостаточно.

Цель. Оценить влияние ингибиторов РАС на ВГД и продукцию ММ трабекулярной сети глаза на дексамметазоновой модели глаукомы *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы. *In vivo* крысы линии Спрег-Доули со стероидиндуцированной внутриглазной гипертензии (СВГГ) получали топическое лечение эналаприлат дигидратом, лозартаном калия, либо гипромеллозой в течение 21 дня. В качестве контроля использовались крысы с нормальным уровнем ВГД. ВГД измерялось дважды в неделю. На 21-й день был произведен забор внутриглазной жидкости для определения концентраций ММР-2 и ММР-9. Глазные яблоки были энуклеированы, срезы ТС окрашены гематоксилин-эозином с последующим морфологическим исследованием. *In vitro* клетки ТС человека были разделены на 10 групп: Группа-1 культивировалась в DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium); группа-2 в среде с добавлением дексаметазона 10^{-7} М. Группы 3 – 10 инкубировались с дексаметазоном 10^{-7} М в комбинации с эналаприлом или лозартаном в концентрациях 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}, и 10^{-7} М. Продолжительность инкубации составляла 7 и 14 дей. Иммуноцитохимия, вестрн-блот и ИФА использовались для определения FN, α-SMA, ММР-2, ММР-9 и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP) 1 и 2 типов.

Результаты. Местное лечение ингибиторами РАС значительно ($p < 0{,}001$) снижало ВГД по сравнению с исходным давлением у крыс с СВГГ (до 26,6 % в группе эналаприлата и до 21,39 % в группе лозартана). Толщина и клеточность ТС в группе с СВГГ была значительно выше по сравнению с контролем и сопровождалась снижением ММР-2 и ММР-9. Эналаприлат и лозарта нормализовывали толщину и клеточность ТС, а также повышали коцентрацию ММР-2 и ММР-9 близко к уровням ММР у контрольных крыс.

В культуре клеток ТС инкубировавшихся с дексаметазоном наблюдалось значительное увеличение продукции FN (2,43 и 2,92 раз) и α-SMA (2,88 и 3,24 раз) по сравнению с группой DMEM на 7 и 14 дни инкубации соответсвенно. Избыточная продукция ММ сопровождалась снижением уровня ММР-2 (2,57 раз) и ММР-9 (2,69 раз) и увеличениемм TIMP-1 и -2. Эналаприлат и лозартан во всех тестируемых дозах ослабляли эффекты дексаметазона на продукцию ММ, ММР и TIMP.

Выводы. Ингибиторы РАС значительно снижают ВГД и ослабляют эффект ремоделинга ТС *in vivo* и *in vitro*, что, по всей вероятности, связано с увеличением продукции ММР-2 и ММР-9. Ингибиторы РАС такие как ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, могут рассматриваться, как перспективные препараты для лечения стероидиндуцированной и открытоугольной глауком.

Anti-remodeling effects of renin-angiotensin system inhibitors on trabecular meshwork: *In vitro* and *in vivo* studies

[1,3*]Krasilnikova A., [1,2]Nurul Ainsya Bakry, [1,2]Renu Agarwal, [1,4]Siti Hamimah Sheikh Abdul Kadir, [1,2]Iezhitsa I., [1,2]Nafeeza Mohd Ismail

[1]*Faculty of Medicine, Universiti Teknologi MARA, Sungai Buloh;*
[2]*Centre of Neuroscience, Universiti Teknologi MARA, Sungai Buloh, Selangor, Malaysia;*
[3]*Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;*
[4]*Institute of Medical Molecular Biotechnology, Universiti Teknologi Mara, Sungai Buloh, Selangor, Malaysia;*
** krasilnikova ann@mail.ru; krasilnikova anna@salam.uitm.edu.my*

Introduction. Trabecular meshwork (TM) remodeling leads to aqueous humor outflow resistance and increase in intraocular pressure (IOP), one of the major risk factors for glaucoma. TM remodeling is commonly associated with excessive deposition of extracellular matrix (ECM) components, such as fibronectin (FN) and α-smooth muscle actin (α-SMA), or reduction in production of matrix metalloproteinases (MMPs) that are responsible for ECM degradation. Inhibitors of renin angiotensin system (RAS) are known to attenuate tissue remodeling in cardiovascular system, however their effects on human trabecular meshwork (HTM) have not been investigated yet.

Objective. To evaluate the changes in IOP as well as investigate the effects of RAS inhibitors on ECM production in dexamethasone-treated *in vivo* and *in vitro* models.

Methods. In study 1 steroid-induced ocular hypertensive (SIOH) *Sprague Dawley* rats were treated topically with enalaprilat dehydrate or losartan potassium or vehicle (HPMC) for 21 days. The ocular normotensive rats were used as a negative control. IOP was measured twice a week. On day 21, aqueous humor was collected and MMP-2 and -9 activities were measured by ELISA. Eye balls were enucleated and subjected for H&E staining to assess the morphology of TM.

In study 2 HTM cells were divided into ten groups: Group 1 was cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) only; group 2 in DMEM with dexamethasone 10^{-7} M. Groups from 3 to 10 were co-treated with dexamethasone 10^{-7} M and enalaprilat or losartan in concentrations of 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}, and 10^{-7} M for both drugs. All groups were incubated for 7 and 14 days. MTS assay was done to evaluate cell viability and exclude cytotoxic effect. Immunocytochemistry, western blot and ELISA were performed to measure FN, α-SMA, MMP-2 and -9, and tissue inhibitors of metalloprotease (TIMPs) 1 and 2.

Results. Topical treatment with inhibitors of RAS caused significant ($p < 0.001$) IOP reduction up to 26.6 % (enalaprilat) and 21.39 % (losartan) compared to baseline. TM thicknesses and cellularity in SIOH group were significantly higher compare to that in normotensive rats and correlated with low levels of both MMP-2 and -9. Both enalaprilat and losartan restored the thickness and cellularity of TM and increased concentrations of MMPs nearly to ocular normotensive group levels. In study 2 dexamethasone-treated HTM cells showed significantly ($p < 0.05$) increased production of FN (2.43 and 2.92 folds) and α-SMA (2.88 and 3.24 folds) compared to that in DMEM only treated cells at 7 and 14 days, respectively. Excessive ECM production in dexamethasone-treated group was associated with significant decrease in MMP-2 (2.57 folds) and MMP-9 (2.69 folds) levels. TIMP-1 and -2 were increased at both time points. Co-treatment with enalaprilat and losartan in all tested concentrations attenuated effects of dexamethasone on ECM, MMPs and TIMPs production at bot time points. No significant differences were found between all tested doses for both drugs.

Conclusion. Inhibitors of RAS produce significant ocular hypotensive effect and attenuate TM remodeling *in vivo* and *in vitro* that likely contributed to increased production of MMP-2 and -9. Inhibitors of RAS, such as ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers are potentially attractive in the treatment of steroid-induced and open-angle glaucoma.

We acknowledge the financial support from the grants: RMI/FRGS 5/3 (24/2014) and 600-IRMI/MyRA 5/3BESTARI (013/2017).

Актуальные проблемы обеспечения специфической безопасности иммуноглобулинотерапии

Кривых М. А., Корнилова О. Г., Коновалова Е. С.

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Kornilova@expmed.ru

Актуальность. Возникновение нежелательных реакций в виде гипотензивного эффекта при внутривенном введении препаратов иммуноглобулинов человека связывают с присутствием в их составе активатора прекалликреина (АПК), который превращает прекалликреин в калликреин, вызывающий в свою очередь активацию кининового пути по принципу положительной обратной связи, что приводит к вазодилатации и гипотензии. Содержание АПК является одним из ключевых показателей качества, определяющих специфическую безопасность инфузионных препаратов иммуноглобулинов человека. В международной фармакопейной практике (Евр. фармакопея, фармакопея США, КНР и др.) предусмотрен контроль за содержанием АПК хромогенным методом с нормативными требованиями не более 35 МЕ/мл. Отечественными производителями препаратов крови человека адаптирована и валидирована методика определения АПК с использованием коммерческого набора для анализа АПК (Pathway Diagnostics Ltd., Великобритания). Разработка и внедрение национального стандарта качества на методику определения АПК в инфузионных препаратах крови человека является актуальной задачей для обеспечения адекватной оценки качества и повышения безопасности применения данной группы препаратов.

Цель: обеспечение специфической безопасности фармакотерапии лекарственными препаратами иммуноглобулинов человека для внутривенного введения отечественного производства.

Материалы и методы: использовали препараты иммуноглобулинов человека для внутривенного введения (в разведении до 3 % по белку), стандартный образец АПК в альбумине BRP EP CRS, серия № 3 (кат. № Y0000263), прекалликреин человека (производства: American Diagnostica Gmbh, Enzyme Research Laboratories, Coachrom Diagnostica, Hyphen BioMed), хромогенный субстрат S-2302 (производства Chromogenix), методы системного анализа и документальной экспертизы. Определение проводили хромогенным кинетическим методом и с оценкой по конечной точке.

Результаты и их обсуждение. В результате экспериментальных исследований была установлена необходимость предварительного разведения прекалликреина с помощью буферного раствора Б в соотношении 1:100 при использовании прекалликреина производства American Diagnostica Gmbh и Enzyme Research Laboratories и без предварительного разведении при использовании прекалликреина производства Coachrom Diagnostica, Hyphen BioMed. Нами рекомендовано проведение входного контроля полученного раствора прекалликреина и предложены соответствующие критерии пригодности, а именно, активность прекалликреина при использовании стандартного образца АПК (32 МЕ/мл): значения Δ_{abs405}/10 мин должны находятся в диапазоне 0,20 – 0,60; неспецифическая (калликреиновая) активность Δ_{abs405}/10 мин менее 0,01 (увеличение оптической плотности менее 0,001 единицы в минуту). Выбор подходящего разведения прекалликреина должен основываться с учетом данных, полученных при валидации/верификации методики. Таким образом, проведенные исследования позволили разработать гармонизированную с зарубежными фармакопеями методику определения АПК, позволяющую проводить испытания хромогенным кинетическим методом и с оценкой по конечной точке.

Выводы. Впервые в отечественной фармакопейной практике разработан национальный стандарт качества (проект общей фармакопейной статьи) на методику определения АПК в препаратах крови человека для включения его в состав Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания, использование которого позволит проводить адекватную оценку качества и обеспечить безопасность иммуноглобулинотерапии.

Оценка ультраструктурного влияния моэксиприла на миокард при регенераторно-пластической сердечной недостаточности у крыс

Кротова Ю. Н., Хлопонин Д. П., Хлопонин П. А., Макляков Ю. С., Саенко Н. Ю., Ганцгорн Е. В.

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, rostgmu-fois@yandex.ru

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) зарекомендовали себя как эффективные средства фармакотерапии хронической сердечной недостаточности (СН). Однако, механизмы их благотворного кардиотропного (в том числе, кардиопротекторного) эффекта на структурное кардиальное ремоделирование еще нуждаются в тщательном доскональном анализе. В связи с этим в целях оценки механизмов реализации кардиопротекторного эффекта иАПФ моэксиприла (М) нами был проведен ультраструктурный анализ его влияния на миокард при экспериментальной регенераторно-пластической СН у крыс.

Исследование проводилось на 36 крысах-самцах линии Wistar массой 200 – 250 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария и разделенных на 4 группы. Регенераторно-пластическую СН у животных моделировали в соответствии с общепринятым протоколом путем дробного (6-кратного) в течение 2 недель введения доксорубицина (Д; «Лэнс-Фарм», Россия) в курсовой дозе 15 мг/кг внутрибрюшинно (группа А, $n = 12$). Животные, служившие в качестве контроля I уровня ($К_0$-группа, $n = 6$), вместо Д в аналогичном режиме и в сравнимом объеме получали физ.раствор (ФР). Опытная группа М

(n = 12) параллельно с Д (вводившимся в курсовой дозе и режиме, аналогичных группе А) в течение всего срока наблюдения получала иАПФ М (1 мг/кг/сут per os). В группе контроля II уровня ($К_м$; n = 6) Д крысам не вводился и они получали только М в дозе и режиме, аналогичных группе М. Забор ткани миокарда и ее обработку проводили согласно общепринятым протоколам 1, 2, 3, 6 и 8 недель спустя после окончания курса введения Д/ФР. Для просмотра использовали электронный микроскоп Tecnai G2 Spirit Bio TWIN с системой видеосъемки Tecnai Plate Camera System и цифровой видеокамерой высокого разрешения SIS Mega View III.

В результате проведенного сравнительного ультраструктурного анализа можно констатировать, что применение М на фоне смоделированной СН сопровождается несомненным позитивным влиянием на структуру миокарда, основными проявлениями которого выступают не только снижение выраженности отека (и интерстициального, и внутриклеточного), но и нормализация структуры гематотканевого барьера в предсердном и желудочковом миокарде с достоверной омолаживающей реорганизацией эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, периваскулярных адвентициальных клеток, фибробластов. На фоне применения М не столь демонстративна гетероморфность кардиомиоцитов (КМЦ), в них появляются локусы внутриклеточной регенерации, наблюдается нормализация ультраструктуры сократительного и энергетического аппаратов, уменьшаются число КМЦ с Д-индуцированным повреждением ядер и ядрышек, проявляются признаки отсроченной апоптотической гибели КМЦ, аутофагии. Наиболее очевиден эффект М для ядерного компартмента предсердных КМЦ, многие из которых становятся 2-ядерными, хотя одно из ядер зачастую выглядит деструктивным или атрофирующимся. В кариоплазме характерна мелкодисперсная гетерохроматизация хроматина. В сердечномышечной ткани крыс с СН на фоне М нередко обнаруживаются КМЦ с относительно сохранной структурой миофибрилл, в сопровождении расширенных цистерн саркоплазматической сети и многих деструктивно измененных митохондрий с прозрачным матриксом и редкими короткими кристами.

Таким образом, применение иАПФ М на использованной модели доксорубициновой регенераторно-пластической СН у крыс доказательно убеждает в его кардиопротекторных свойствах по отношению к основным морфологическим составляющим миокарда, что, по нашему мнению, во многом и определяет эффективность использования и М, и всей группы иАПФ при фармакотерапии СН.

Двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование эффективности применения прегабалина для стабилизации ремиссии синдрома зависимости от алкоголя

Крупицкий Е. М., Рыбакова К. В., Скурат Е. П., Михайлов А. Д, Незнанов Н. Г.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, kruenator@gmail.com

Актуальность. Препараты, зарегистрированные как средства лечения алкоголизма, имеют ограниченную эффективность, что делает актуальным исследование новых подходов к фармакотерапии синдрома зависимости от алкоголя. Одним из перспективных направлений таких исследований является изучение средств, влияющих на глутаматергическую нейротрансмиссию, и, в частности, прегабалина.

Цель исследования. Изучить эффективность применения прегабалина (Лирики) в лечении синдрома зависимости от алкоголя.

Методы. 100 больных алкоголизмом после купирования синдрома отмены были рандомизированы в две группы. Больные основной группы (50 чел.; 38 мужчин, 12 женщин, возраст (M ± SE) = 43,3 ± 1,7г.) получали прегабалин (150 мг на ночь) в течение 3 месяцев, в то время как пациенты контрольной группы (50 чел.; 45 мужчин, 5 женщин, возраст = 45,9 ± 1,4г.) получали идентично выглядящее плацебо. Всем больным раз в неделю проводились: наркологическое консультирование (в соответствии со стандартным руководством), контроль потребления алкоголя по методу ретроспективного анализа и активности ГГТ, а также оценка с помощью батареи психометрических инструментов влечения к алкоголю, депрессии и тревоги.

Результаты. Первичный показатель эффективности — удержание в программе лечения без рецидива зависимости. Анализ выживаемости Каплана-Мейера показал значимо более высокие показатели удержания больных в программе лечения (более низкие уровни рецидива и выбывания из исследования) в группе прегабалина: Медиана (ДИ) = 12 (10,4 – 13,6) недель vs. 6 (4,5 – 7,5) недель в группе плацебо, Log Rank Mantel-Cox тест = 0,005). Доля больных, завершивших программу лечения, в группе прегабалина была значимо больше по сравнению с контрольной группой: 50 % vs. 24 % (p = 0,01, точный критерий Фишера). Средняя продолжительность участия в программе терапии в группе прегабалина также была выше: 9,1 ± 0,5 недель vs. 7,1 ± 0,5 недели в группе плацебо (p = 0,006). Вторичные показатели эффективности — потребление алкоголя. Дисперсионный анализ по методу общей линейной модели продемонстрировал значимый эффект группы на: (1) уровень потребления алкоголя (УПА) (граммы алкоголя в день) (F = 10,2; p = 0,01) с более низким УПА в группе прегабалина на 3, 4, 5 и 7 неделях, а также (2) на количество дней тяжёлого пьянства (КДТП) (F = 7,9; p = 0,05), которое было больше в группе плацебо на 3 – 7 и 9 неделях. Среднее КДТП на одного больного за период участия в исследовании в группе прегабалина было меньше (3,6 ± 0,7 vs. 6,4 ± 0,8; p = 0,009), а среднее количество дней трезвости — больше (55,9 ± 3,6 vs. 40,0 ± 3,3; p = 0,001). Не было зарегистрировано значимых различий в уровне ГГТ, а также в динамике психометрических показателей (влечения к алкоголю, депрессии и тревоги), которые оставались на стабильно низком уровне в обеих группах в течение всего исследования. Частота нежелательных явлений (НЯ) была выше в основной группе (22 % vs. 6,1 %; p = 0,023), однако все НЯ были умеренно выражены, проходили самостоятельно и не требовали какой-либо терапии. Наиболее частыми НЯ были сонливость, головная боль и астения.

Выводы. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что прегабалин (Лирика) в дозе 150 мг/сутки в сочетании с наркологическим консультированием является эффективным методом терапии синдрома зависимости от алкоголя с хорошей переносимостью.

Трансляционная модель алкогольной кардиомиопатии

[1]Крыжановский С. А., [1]Цорин И. Б., [1]Столярук В. Н., [1]Вититнова М. Б., [1]Ионова Е. О., [2]Рощевская И. М., [3]Кожевникова Л. М., [1]Колик Л. Г., [1]Середенин С. Б.

[1]НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва;
[2]Коми научный центр Уральского отделения РАН, Сыктывкар;
[3]НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, SAK-538@yandex.ru

Хронический алкоголизм — одно из наиболее распространенных заболеваний, занимающее в структуре летальности третье место. Результаты анализа структуры смертности от хронического алкоголизма свидетельствуют о том, что основной причиной соматической летальности этой категории больных является алкогольная кардиомиопатия (АКМП), протекающая с высоким риском внезапной сердечной смерти По данным различных авторов, внезапная сердечная смерть диагностируется у 30 – 40 % пациентов, страдающих АКМП, что определяет актуальность изучения патогенетических механизмов формирования АКМП с целью создания эффективных лекарственных средств для продолжительной медицинской реабилитации лиц, страдающих алкоголизмом

Цель настоящей работы — разработка трансляционной модели АКМП на мелких лабораторных животных, воспроизводящей основные клинико-диагностические критерии этого заболевания — снижение сократительного статуса миокарда, дилатация правого и левого желудочков сердца, жировая дистрофия миокарда и снижение электрической стабильности кардиомиоцитов.

Для воспроизведения АКМП использовали методику принудительной алкоголизации, основанную на предоставлении в качестве единственного источника жидкости 10 % раствора этанола (в среднем 5,0 – 6,5 г/кг/сут. в течение 24 недель). Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали при помощи ЭХО-кардиографии, которую проводили, соответственно, до начала алкоголизации и через 14, 16, 20 и 24 недели от её начала. Кроме того, для доказательства наличия АМКП проводили электрофизиологические, гистологические и молекулярные исследования.

Согласно данным ЭХО-кардиографии дилатационная АКМП сформировалась к концу 24-ой недели эксперимента, о чем свидетельствует снижение более чем на 25 % инотропной функции сердца ($p \approx 0{,}001$) и дилатация полости левого желудочка сердца — например, конечно систолический размер увеличился с 2,0 мм до 4,31 мм; $p \approx 0{,}0008$. Данные ЭХО-кардиографии подтверждены результатами морфометрических исследований, показавших наличие статистически значимой дилатации правого ($p \approx 0{,}033$) и левого ($p \approx 0{,}008$) желудочков сердца. Гистологические исследования показали наличие патогномоничных для АМКП н изменений миокарда: жировая дистрофия + полиморфизм кардиомиоцитов. В электрофизиологических исследованиях продемонстрировано снижение порога электрической фибрилляции сердца с 0,7 (0,5 – 1,5) мА до 0,4 (0,4 – 0,4) мА; $p \approx 0{,}009$. Можно предположить, что выявленная электрическая нестабильность миокарда (ЭНМ) связана с формированием в области лакун легочных вен аномального очага начальной деполяризации, которая происходит практически одновременно с деполяризацией области сино-атриального узла, что и может является триггером ЭНМ. В биоптатах тканей, взятых из левого и правого предсердий, выявлена гиперэкспрессия регуляторного белка Epac2 ($p < 0{,}001$), который согласно современным представлениям является одним их ключевых факторов, инициирующих аритмогенез.

Трансляционная модель сердечной недостаточности

Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Ионова И. О., Барчуков В. В., Мирошкина И. А., Дурнев А. Д.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, SAK-538@yandex.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — сложный клинический синдром, который является исходом практически любого сердечно-сосудистого заболевания. Согласно данным ВОЗ, распространенность ХСН в общей популяции составляет 1,5 – 2 %, а среди лиц старше 65 лет — 6 – 10 %. По данным Фрамингемского исследования (Framingham Heart Study), средняя 5-летняя смертность во всей популяции больных ХСН (с учетом начальных и умеренных стадий) составляет 65 % для мужчин и 47 % для женщин [Mahmood S. S. et al., 2014]. В Российской Федерации, согласно результатам эпидемиологических исследований ЭПОХА-О-ХСН и ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН I-IV функционального класса составила 7 % (7,9 млн. человек) от общего числа населения [Фомин И. В., 2016]. Примерно половина больных ХСН умирает в течение первых 4-х лет с момента постановки диагноза [Chaudhry S. P. et al., 2016].

Целью настоящего исследования явилась разработка трансляционной модели хронической дилатационной сердечной недостаточности у крыс, воспроизводящей основные клинико-диагностические критерии этого заболевания.

На первом этапе исследования путем одномоментной перевязки левой коронарной артерии непосредственно в месте ее выхода из-под ушка сердца воспроизводили инфаркт миокарда. На вторые сутки после лигирования коронарной артерии при помощи эхокардиографии в эксперимент отбирали только тех животных, у которых диагностировали передний трансмуральный инфаркт миокарда. О динамике формирования ХСН судили по результатам эхокардиографических исследований, которые проводили на 2, 7, 14, 28, 56 и 92 сутки после воспроизведения инфаркта миокарда. Согласно этим наблюдениям дилатационная ХСН формируется через 3 месяца, когда фракция выброса по сравнению с фоном снижается ≈ на 40 %, конечно-систолический размер левого желудочка сердца увеличивается более чем в 2 раза, а конечно-диастолический — на 46 %. Наличие ХСН подтверждают и результаты биохимических исследований — увеличение ($p = 0{,}014$) содержания в плазме крови маркера ХСН — натрийуретического пептида. Гистологические исследования свидетельствуют о наличии патогномоничных для ХСН патоморфологических признаков — исчезновение поперечной исчерченности мышечных волокон миокарда, их волнообразная деформация, вакуолизация и фрагментация кардиомиоцитов; признаки венозного застоя в легких (гемосидероз) и печени (мускатная печень). Молекулярные исследования показали, что в биоптатах ткани миокарда левого желудочка сердца статистически значимо увеличивается уровень экспрессии мРНК для генов рецепторов ангиотензина II ($p = 0{,}006$), β_1- и β_2-адренорецепторов (соответственно $p = 0{,}0001$ и $p = 0{,}001$), что позволяет говорить о характерной для ХСН гиперактивности ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой систем. Помимо этого отмечен высокий уровень экспрессии мРНК для генов эндотелина-1 ($p = 0{,}01$) и вазопрессина ($p = 0{,}01$), а также для рецепторов глюкокортикоидных гормонов ($p = 0{,}0001$) и σ_1-рецепторов ($p = 0{,}0001$) и таких регуляторных белков как Epac2 ($p = 0{,}03$) и кальмодулин ($p = 0{,}04$), которые играют важную роль в патогенезе ХСН.

Таким образом, как следует из выше изложенного, разработанная нами модель воспроизводит основные клинико-диагностические критерии дилатационной хронической сердечной недостаточности.

Оценка эффективности терапии нейрометаболическими стимуляторами в лечении вторичной эпилепсии

Крылов И. А., Громова Л. Е., Виноградова Ю. С., Сыромятникова Н. А.

Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск, gromovaa@atknet.ru

Актуальность. В США в 2013 году расходы, связанные с эпилепсией, включающие медицинские и транспортные расходы, рабочее время, превышали 2,6 миллиарда долларов США. [1] В связи с этим во всем мире, активно изучается возможность назначения ноотропных препаратов у пациентов с эпилепсией. Применение ноотропных средств при эпилепсии обусловлено стимулирующим влиянием на биоэлектрическую активность головного мозга и улучшением микроциркуляции. По данным Доклада о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Архангельской области по итогам деятельности за 2016 год в заболеваемости болезнями нервной системы наблюдается прирост 1,3 %.

Цель работы: анализ особенностей использования нейрометаболических стимуляторов в лечении симптоматической эпилепсии различного генеза.

Материалы и методы. Методом целенаправленной выборки были отобраны истории болезни 130 пациентов госпитализированных в Архангельскую областную клиническую больницу с диагнозом «Эпилепсия (G40)» и «Эпилептический статус (G41)» за период с января 2016 г. по май 2017г.

Проведена выкопировка данных. Выборка включала пациентов обоих полов: 77 мужчин (59 %) и 53 женщины (41 %). Возраст обследуемых от 18 до 76 лет. Средний возраст — 41год. Проведен анализ анамнеза, истории развития заболевания и лечения этих пациентов.

Результаты и обсуждение. Исходя из данных нашего исследования в АОКБ терапия ноотропными препаратами применялась у 49 % пациентов.

У 31 % пациентов ведущей причиной стала сосудистая патология. Терапия ноотропными препаратами применялась у 83 % пациентов в этой группе. Проведен корреляционный анализ, выявлена положительная средняя связь ($R = 0{,}62$).

У 15 % пациентов симптоматическая эпилепсия развилась в связи с черепно-мозговой травмой. Проведен корреляционный анализ, выявлена положительная слабая связь ($R = 0{,}30$).

У 42 % пациентов ведущей причиной развития симптоматической эпилепсии стала алкогольная интоксикация. Терапия ноотропными препаратами применялась у 20 % пациентов в этой группе. Проведен корреляционный анализ зависимости срока нормализации состояния пациента от назначения ноотропных средств, выявлена положительная слабая связь ($R = 0{,}24$).

У 12 % пациентов симптоматическая эпилепсия развилась на фоне психоэмоционального напряжения, 100 % пациентов получали терапию ноотропными препаратами. Проведен корреляционный анализ, выявлена положительная слабая связь ($R = 0{,}21$).

Выводы. 1. Выявлены положительные корреляционные связи между сроком нормализации состояния пациента и назначением ноотропных средств вне зависимости от генеза симптоматической эпилепсии, что позволяет судить о её эффективности. 2. Необходимо проведение дальнейших исследований возможностей ноотропной терапии в лечении симптоматической эпилепсии.

Литература

1. Megiddo I, Colson A, Chisholm D, Dua T, Nandi A, Laxminarayan R. Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model. Epilepsia (2016).

Антиаритмическая и проаритмогенная активность уридина и УМФ при реперфузионном повреждении миокарда

Крылова И. Б., Евдокимова Н. Р., Сафонова А. Ф.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, irinakrylova@mail.ru

Стандартными и наиболее эффективными подходами в лечении острого инфаркта миокарда являются тромболитическая терапия и коронарная ангиопластика. Однако хорошо известно, что восстановление кровотока обладает собственным повреждающим действием на миокард и провоцирует развитие угрожающих жизни аритмий — желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ). Поэтому одним из аспектов изучения кардиотропных препаратов является оценка их влияния на реперфузионные аритмии. Ранее нами было установлено, что уридин и уридин-5′-монофосфат (УМФ) обладают антиишемической активностью, и механизм их кардиопротекторного действия связан с активацией митохондриальных АТФ-зависимых K^+ каналов (митоК$_{АТФ}$) и поддержанием субстратного обеспечения гликолитической продукции АТФ.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния уридина и УМФ на выраженность желудочковых аритмий, возникающих при реперфузии (РП) миокарда после регионарной ишемии.

Опыты выполнены на 64 крысах-самцах линии Вистар. Острый инфаркт миокарда длительностью 5 мин моделировали по стандартной методике (Selye, et al.,1960), после чего осуществляли восстановление коронарного кровотока. ЭКГ-мониторинг проводили с первой секунды ишемии до момента окончания появления эпизодов РП аритмии или до полной остановки сердца. Частоту возникновения и тяжесть РП желудочковых тахиаритмий анализировали в соответствии с международным соглашением Lambeth Conventions (Walker MJ et al. 1988, Curtis MJ et al. 2013). Протокол экспериментов включал 3 группы животных, у которых моделировали 5-минутную ишемию с последующей РП: 1 группа — контроль (ишемия 5 мин с последующей РП, $n = 19$); 2 группа — за 5 мин до окклюзии животным вводили уридин в дозе 30 мг/кг ($n = 9$); 3 группа — за 5 мин до окклюзии вводили УМФ в дозе 30 мг/кг ($n = 17$).

Восстановление коронарного кровотока после ишемии приводило к появлению РП нарушений сердечного ритма у животных всех групп. РП тахиаритмии характеризовались развитием ЖТ и ФЖ. Уридин и УМФ не влияли на частоту возникновения аритмий и ЖТ. В то же время, суммарная продолжительность ЖТ уменьшалась в 3 и 2,5 раза при введении уридина и УМФ соответственно. Количество эпизодов ЖТ под действием обоих препаратов сокращалось в 2 – 3 раза. У контрольных животных ФЖ возникала в 94 % случаев. Уридин и УМФ уменьшали частоту возникновения ФЖ до 50 % и 53 % соответственно ($p < 0,05$), но применение препаратов приводило к увеличению числа случаев ФЖ, заканчивающихся летальным исходом. Однако при интегральной оценке структуры и интенсивности нарушений сердечного ритма наблюдалась тенденция к снижению уровня РП тахиаритмии под влиянием препаратов: в контроле он соответствовал 5,2 ± 0,2 баллам, при введении уридина — 3,9 ± 0,6, а при использовании УМФ — 4,3 ± 0,4.

Таким образом, уридин и УМФ оказывали как антиаритмическое, так и проаритмогенное действие в отношении РП аритмий. Антиаритмический эффект может быть связан с участием препаратов в ресинтезе гликогена и образовании гликолитической фракции АТФ, необходимой для нормализации работы ионных транспортных систем, а также с активацией митоК$_{АТФ}$ и ограничением ишемического повреждения кардиомиоцитов. В то же время не исключено участие уридина и УМФ в активации саркоплазматических АТФ-зависимых K^+ каналов. Это может способствовать увеличению внеклеточной концентрации K^+, укорочению потенциала действия и возникновению гетерогенности рефрактерного периода, что является главным фактором в развитии фибрилляции желудочков. Поэтому итоговый эффект уридина и УМФ на сердечный ритм при РП вероятно является результатом сложного взаимодействия различных механизмов, влияющих на электрические свойства кардиомиоцитов.

Точки приложения в лечении кардиальной автономной нейропатии у пациентов с метаболическим синдромом

Ксенева С. И., Тимофеев М. С., Турухина О. Б., Соловьев М. А., Удут В. В.

НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, Томского НИМЦ, Томск, viksbest@mail.ru

Лидирующие позиции сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений среди причин смертности объясняют повышенный интерес к проблемам диагностики и лечения. При этом особое внимание уделяется метаболическому синдрому (МС) — кластеру патологических состояний, определяющих риск-факторы для сердечно-сосудистой системы. Инсулинорезистентность, как базис формирования МС, через гипергликемию приводит к поражению инсулин-зависимых и инсулин-независимых тканей, среди которых чрезвычайно значимо прогрессирующее нарушение вегетативного обеспечения функций. Как частный случай системного ответа на гипергликемию следует рассматривать кардиальную автономную нейропатию (КАН).

Целью данного исследования явилось выявление точек приложения для патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции КАН у пациентов с МС.

Проведено одномоментное поперечное клиническое исследование с участием 135 пациентов женского и мужского пола с МС в возрасте от 27 до 60 лет. Они были разделены на 5 групп по индексу массы тела (ИМТ) в соответствии с классификацией ВОЗ. Осуществлялось физикальное обследование, оценивались показатели углеводного и липидного обменов с целью диагностики МС. Для верификации КАН проводили регистрацию и интерпретацию показателей вариабельности ритма сердца в фоновом режиме и после проведения ортопробы. Рассчитывали отношение $\%LF_{ортопроба}/\%LF_{фон}$ и $\%VLF_{ортопроба}/\%VLF_{фон}$. Соотношение $\%LF_{ортопроба}/\%LF_{фон}$ менее 1,0 в сочетании с коэффициентом $\%VLF_{ортопроба}/\%VLF_{фон}$ более 1,0 свидетельствовало о формировании КАН. Для оценки функционального состояния эндотелия использовался неинвазивный метод определения вызванной потоком эндотелий-зависимой вазодилатации.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что КАН формируется у пациентов с МС даже при целевом ИМТ. Так, в группе с нормальной массой тела частота встречаемости составляет уже 15 % и достигает максимума у лиц с ожирением 3 степени — 37,5 %. Нами выявлены различия патогенеза инициации и развития КАН. Так, на начальных этапах формирования, выраженность проявлений КАН сопряжена с нарастанием концентрации глюкозы крови, тогда как, в последующем, с присоединением и развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), где выраженность последней определяет механизм прогрессирования нейропатии.

Естественно, что инициальная терапия МС должна быть сосредоточена на интенсификации метаболического контроля, предупреждая развитие и ЭД, и КАН. В свою очередь, при формировании обозначенных патологических состояний, необходимо подключение специфической эндотелий- и нейропротективной терапии. Наиболее сложен вопрос о патогенетически оправданном лечении нейропатии и её частного случая КАН. На настоящий день в качестве базисной терапии используется препараты альфа-липоевой кислоты и витамины группы В, основной точкой приложения которых является оксидативный стресс, т.е. имеет место нацеленность на результирующую проявлений инсулинорезистентности. По данным литературы, в разработке находятся патогенетически обоснованные препараты, направленные на улучшение метаболизма нервной ткани — ингибиторы фермента альдозоредуктазы, активирующей полиоловый путь превращения глюкозы; ингибиторы конечных продуктов гликирования, факторы роста нервов; ингибиторов протеинкиназы С, однако ни один из них не одобрен для применения в клинической практике.

Полученные результаты о высокой значимости роли ЭД в механизмах формирования КАН, позволяют сформировать новые подходы к лечению этого представителя кластера метаболического синдрома.

Формирование подходов к персонифицированной фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пациентов с избыточной массой тела

Ксенева С. И, Колокольцова М. Ю., Бородулина Е. В., Селиванова Н. Э., Мареев И. В., Удут В. В.

НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, maria.kolokoltsova@gmail.com

Актуальность. Традиционно ГЭРБ рассматривается как кислотозависимое заболевание и ведущим направлением терапии является использование ингибиторов протонной помпы, как эффективных кислотосупрессивных средств. Однако до 30 % пациентов в полной мере не отвечают на проводимое лечение, что может быть обусловлено гетерогенностью причин формирования патологического состояния, в частности присутствием некислых рефлюксов. Среди лиц с ожирением и избыточной массой тела ГЭРБ имеет достаточно высокую распространенность. Вместе с тем механизмы, определяющие их взаимосвязь, изучены недостаточно, что порождает недооценку клинических проявлений и отсутствие индивидуализированного подхода к терапии гастроэзофагального рефлюкса у пациентов с повышенным индексом массы тела (ИМТ).

Цель. Обосновать подходы к персонифицированной фармакотерапии ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела.

Материалы и методы. На базе клиники НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ проведено одномоментное поперечное клиническое исследование сплошной выборки из 52 пациентов с ГЭРБ в возрасте от 24 до 60 лет (средний возраст 44,86 ± 1,50 лет, 30 женщин и 22 мужчины). Пациенты были разделены на 2 группы по ИМТ: с нормальной массой тела (ИМТ от 18,50 до 24,99 кг/м2) — 23 пациента и с повышенной массой тела (ИМТ выше 25 кг/м2) — 29 пациентов. Группы не различались (р0,05) по возрасту, полу. Диагностика ГЭРБ осуществлялась в соответствии с международными рекомендациями по наличию характерных симптомов (изжога и регургитация), на основании результатов исследований, демонстрирующих наличие рефлюкса содержимого желудка по показателям pH-метрии с использованием аппарата «Гастроскан 24» и по данным эндоскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Для обработки результатов использовали методы вариационной статистики. Количественные показатели выражали в виде среднего ± стандартной ошибки среднего ($M \pm m$).

Результаты и их обсуждение. При сравнении клинических проявлений ГЭРБ обращают на себя внимание следующие особенности: у пациентов с избыточной массой тела преобладали жалобы на регургитацию, в то время как у лиц с «нормальными» ее параметрами значимо чаще имела место изжога ($p < 0{,}01$). В процессе визуализации изменений стенки пищевода у 38 % пациентов с ИМТ более 25 кг/м2 достоверно чаще ($p < 0{,}01$) имела место эндоскопически негативная ГЭРБ, а у лиц с оптимальным ИМТ интактная слизистая оболочка пищевода регистрировалась у 9 %, а эрозивный эзофагит и язвы пищевода выявлялись достоверно чаще (91 %). Кроме того, важной отличительной чертой патологии в группе пациентов с ИМТ более 25 кг/м^2 процент времени с pH7 в положении лежа по результатам суточной pH-метрии оказался значительно выше ($p < 0{,}01$), что свидетельствует о значимом вкладе щелочных рефлюксов в формирование ГЭРБ у данной группы пациентов. Данные pH-метрии дают понимание причин разнообразной симптоматики ГЭРБ в зависимости от значений индекса массы тела и позволяют предположить, что при ИМТ более 25 кг/м2 рефлюктат далеко не всегда имеет «кислые» значения и, соответственно, подходы к фармакотерапии должны быть индивидуализированы.

Выводы. Полученные данные продемонстрировали гетерогенность проявления ГЭРБ у лиц с избыточной массой тела. Показано, что весомый вклад в формирование проявлений заболевания вносит щелочной рефлюкс, что может составить основу персонифицированной терапии ГЭРБ у обозначенной категории лиц.

Оценка фармакотерапии депрессивного расстройства посредством фармакоэкономического анализа

Куделина О. М., Хлопонин Д. П., Макляков Ю. С., Заика В. Г., Ганцгорн Е. В., Сафроненко А. В.

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, kuomi81@mail.ru

Актуальность. В современных условиях фармакоэкономические исследования проводят во многих отраслях клинической медицины, в том числе актуальны они и в области психиатрии. Одним из наиболее широко применяемых фармакоэкономических методов является метод «затраты-эффективность», суть которого заключается в проведении адекватной экономической оценки целесообразности применения выбранного лекарственного препарата на основании сопоставления его стоимости и влияния на здоровье пациента в целом или отдельные его показатели.

Цель. Посредством фармакоэкономического анализа оценить эффективность проводимой терапии депрессивного расстройства современными антидепрессантами.

Материалы и методы. Для проведения фармакоэкономического анализа был выбран метод «затраты-эффективность». Исследовали 2 схемы лечения: 1) в группе В ($n = 15$) пациенты принимали вальдоксан (25 мг/сутки per os за час до сна); 2) в группе Ф+М ($n = 15$) комбинацию флуоксетин (20 мг/сутки per os утром после еды) + мелаксен (3 мг/сутки per os за час до сна). Оценка степени выраженности депрессии оценивалась по шкале HDRS-17 (17-пунктовая шкала Гамильтона). Длительность наблюдения составила 6 недель. Показателем эффективности проводимой фармакотерапии было количество пациентов, достигших состояния ремиссии на 4-й и 6-й неделях наблюдения. Показатель соотношения затрат и эффективности определялся по формуле: CEA_1 = стоимость лечения (руб.) / количество пациентов, достигших ремиссии на 4-й и 6-й неделях наблюдения.

Результаты и их обсуждение. По нашим данным, досрочно лечение текущего депрессивного эпизода средней степени тяжести в группе В прекратили 6 из 15 пациентов (40 %), так как уже на 28-е сутки терапии тяжесть их состояния по шкале HDRS-17 была ниже 7 баллов. Таким образом, стоимость курса лечения составила 1256,7 ± 38,5 руб. В свою очередь, в группе Ф+М досрочно завершили фармакотерапию текущего депрессивного эпизода только 3 из 15 пациента (20 %), и в этом случае стоимость курса лечения составила 547,6 ± 20,3 руб. На момент окончания наблюдения (после 6-ти недельного курса фармакотерапии) все пациенты (100 %) в исследуемых группах (В и Ф+М), продолжавшие лечение, достигли состояния ремиссии. В группе В это было 8 человек (затраты на курс составили 1885,8 ± 33,7 руб.), а в группе Ф+М — 12 человек (стоимость курса равнялась 819 ± 22,1 руб.). Согласно расчетам показателя CEA разница в затратах на лечение в группе В незначительно превышала таковые в группе Ф+М (всего в 1,14 раза на момент 4-х недельного курса). При этом количество пациентов, достигших критериального уровня эффективности в группе В, было в 2 раза выше, чем в группе Ф+М. А по окончании 6-недельного наблюдения анализ «затраты/эффективность» показал, что затраты на лечение у пациентов, которым потребовался курс лечения сроком в 42 дня в группе В по отношению к группе Ф+М были больше в 3,4 раза. Однако, следует принять во внимание тот факт, что в группе В количество пациентов, которым понадобился 6-ти недельный курс лечения текущего аффективного расстройства составило 8 человек (57,2 %), в то время как в группе Ф+М — 12 человек (80 %) от общего количества наблюдаемых пациентов, т.е. было в 1,5 раза меньше по сравнению с группой Ф+М.

Выводы. Таким образом, несмотря на более высокую стоимость вальдоксана, его клиническая эффективность по сравнению с комбинацией флуоксетин+мелаксен гораздо выше, поскольку длительность лечения депрессии сокращается почти у половины (40 %) наблюдаемых пациентов по сравнению со всего 20 % на фоне лечения Ф+М.

Оценка поведенческих и нейрохимических показателей в различных структурах мозга мышей линий C57BL/6 и BALB/c при избыточном воздействии предшественников дофамина и серотонина

Кудрин В. С., Касабов К. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, kudrinvs@mail.ru

Считается, что различия в поведенческой активности связаны с особенностями функционирования нейромедиаторных систем мозга этих животных. Как было показано нами ранее (Бондаренко и соавт., 2004) у крыс с различной эмоционально-поведенческой реакцией имеются также и различия в скорости метаболизма дофамина (ДА) в различных структурах мозга при избытке предшественника ДА — ДОФА. Кроме того, в работе Куликова А. В. и соавт. (2005) было показано, что у мышей линии BALB/c, отличающихся от линии C57BL/6 степенью выраженности поведенческого ответа на стресс, активность фермента, лимитирующего синтез серотонина (5ОТ) — триптофангидроксилазы (TPH2), примерно в два раза ниже. Представлялось интересным изучить эффект предшественников ДА и 5ОТ на функционирование ДА и 5ОТ-ергических нейротрансмиттерных систем этих линий мышей.

Цель. Изучить эффект избыточного содержания предшественников дофамина (Л-ДОФА) и серотонина (5-окситриптофана, 5ОТФ) на поведенческие и нейрохимические параметры у мышей линий C57BL/6 и BALB/c.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на мышах-самцах линий C57BL/6 и BALB/c весом 21 – 23 г. Животных разделяли на 8 групп по 10 особей в каждой: 1 — «Контроль» мыши линии C57BL/6; 2 — мыши линии C57BL/6 + 5-ОТФ; 3 — «Контроль» мыши линии BALB/c и 4 — мыши линии BALB/c + 5-ОТФ. 5 — «Контроль» мыши линии C57BL/6; 6 — мыши линии C57BL/6 + Л-ДОФА; 7 — «Контроль» мыши линии BALB/c и 8 — мыши линии BALB/c + Л-ДОФА. Эффекты 5-ОТФ (300 мг/кг внутрибрюшинно) и Л-ДОФА (125 мг/кг внутрибрюшинно) на поведение мышей изучалось с помощью теста «открытое поле». Контрольным группам животных вводился физ. раствор.

Животных декапитировали, структуры мозга (фронтальная кора, гипоталамус, стриатум и гиппокамп) извлекали на льду и замораживали в жидком азоте. Содержание моноаминов и их метаболитов изучали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией.

Результаты. Было показано, что при введении животным предшественника 5ОТ — 5ОТФ поведение мышей линии BALB/c практически не отличается от поведения животных линии C57BL/6 как по количеству встряхиваний головой «twitch», так и по показателям двигательной активности. В то же время, отмечалась активация метаболитических процессов серотонинергической системы мышей линии C57BL/6 по сравнению с линией BALB/c, что выразилось в более высоких показателях содержания метаболита 5-ОТ — 5ОИУК, а также соотношения 5ОИУК/5ОТ. Кроме того, у мышей линии C57BL/6 отмечалась более высокая концентрация норадреналина (НА) во всех структурах мозга (за исключением гипоталамуса).

Предшественник ДА — Л-ДОФА снижал двигательную активность мышей обеих линий, однако у грызунов линии BALB/c этот эффект был более выраженным. Содержание самого Л-ДОФА у мышей линии C57BL/6 было ниже, чем у мышей линии BALB/c, что может указывать на более высокую скорость образования ДА из Л-ДОФА у животных с низкой эмоциональной реактивностью.

Выводы. Результаты экспериментов показали, что у мышей линии BALB/c, реагирующих на стресс замиранием, снижение серотонинергической активности может зависеть не только от активности TPH2, но и, возможно, от активности декарбоксилазы ароматических аминокислот ДААК), участвующей в синтезе как 5ОТ, так и катехоламинов (ДА, НА).

Изучение влияния пептидного анксиолитика селанка на содержание моноаминов в структурах мозга беспородных крыс в условиях алкогольной депривации

Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Надорова А. В., Колик Л. Г.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, kudrinvs@mail.ru

Введение. Ранее были получены экспериментальные данные, свидетельствующие об анксиолитической активности пептидного анксиолитика селанка (Рег. № ЛСР-003338/09-300409) в условиях острой алкогольной абстиненции через 48 ч и о его способности препятствовать индуцированному отменой этанола повышению уровня серотонина во фронтальной коре, гипоталамусе и миндалине при однократном введении (Надорова А. В. и соавт., 2014).

Целью работы явилось изучение влияния селанка в анксиолитической дозе 0.3 мг/кг при субхроническом (7 дней) введении на содержание моноаминов в структурах мозга крыс на фоне продолжительной алкогольной абстиненции у животных с сформированной алкогольной мотивацией.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на беспородных крысах- самцах (n = 18) в возрасте 9-ми месяцев со средней массой 450 – 470 г в активной фазе эксперимента, которые в течение 30-ти недель потребляли 10 % раствор этанола в качестве единственного источника жидкости. Также в эксперимент были включены беспородные крысы-самцы того же возраста (n = 18), которые были лишены доступа к этанолу. Были выделены следующие 4 группы: «контроль» — крысы, не имевшие доступа к этанолу, получали в течение 7 дней, в/б, раз в сутки воду для инъекций (n = 9); «селанк» — крысы, не имевшие доступа к этанолу, получали в течение 7 дней, в/б, раз в сутки раствор селанка в дозе 0.3 мг/кг (n = 9); «алкоголь» — алкоголизированные крысы получали в течение 7 дней, в/б, раз в сутки воду для инъекций на фоне отмены этанола (n = 9); «алкоголь+селанк» — алкоголизированные крысы получали в течение 7 дней, в/б, раз в сутки раствор селанка в дозе 0.3 мг/кг на фоне отмены этанола (n = 9). Животных декапитировали через 24 ч после последней инъекции селанка (или воды), структуры мозга (фронтальная кора, гипоталамус, стриатум, амигдала и гиппокамп) извлекали на льду и замораживали в жидком азоте. Содержание моноаминов и их метаболитов изучали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией.

Результаты. При введении «старым» неалкоголизированным животным селанк снижал содержание ДА в гипоталамусе и уровень НА в прилежащем ядре мозга, не оказывая достоверных эффектов на параметры серотонинергической передачи в изученных структурах мозга. Установлено, что хроническое потребление алкоголя с последующей алкогольной депривацией (7 дней) снижало содержание серотонина на 30 % в прилежащем ядре (*n.accumbens*) а также его метаболита — 5-ОИУК практически во всех изученных структурах мозга. Селанк практически не влиял на изменение содержания и метаболизм серотонина, вызванного алкогольной депривацией.

Селанк облегчал дофаминергическую передачу у животных, у которых с возрастом эта функция снижается, на что указывало во-первых — достоверное повышение показателя ГВК/ДА в амигдале ($p < 0.05$), характеризующее усиление выброса ДА в синаптическую щель под влиянием селанка в ответ на отмену этанола у алкоголизированных животных, и во-вторых — суммирующий эффект на увеличение показателей ДОФУК/ДА и ГВК/ДА в прилежащем ядре крыс при сравнении с группой «старых» животных, не имевших доступа к этанолу.

Выводы. Таким образом, показано, что селанк облегчает дофаминергическую передачу в амигдале и прилежащем ядре и не влияет на изменения в содержании и обороте серотонина в структурах мозга крыс, которые были вызваны продолжительной алкогольной депривации.

Оценка роли метаболизма эндогенных нейростероидов в компульсивном поведении мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции.

[1,2]Кудряшов Н. В., [1]Калинина Т. С., [1]Шимширт А. А., [1]Волкова А. В., [1]Королев А. О., [1]Воронина Т. А.

[1]*НИИ фармакологии имени В. В. Закусова;*
[2]*Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, kunvi@mail.ru*

Актуальность. Данные экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о возможной роли дисрегуляции системы эндогенный нейроактивных стероидов в патогенезе обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР). В частности, у больных ОКР выявлены повышенные уровни дигидроэпиандростерона и его сульфатного метаболита. В экспериментальных исследованиях было установлено, что нейроактивные стероиды могут влиять на компульсивное поведение грызунов. Так, введение аллопрегнанолона, 3α,5α-восстановленного метаболита прогестерона, или самого прогестерона приводит к ослаблению компульсивного поведения мышей, в то время как дегидроэпиандростерон-3-сульфат, напротив, усиливает его. Таким образом, система эндогенных нейростероидов является возможной мишенью для фармакологической коррекции ОКР, однако влияние блокады различных этапов нейростероидогенеза на компульсивное поведение мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции ранее изучено не было. В то же время, результаты такого исследования могли бы иметь важное значение в поиске новых мишеней для фармакологической коррекции ОКР, а также расширить представления о роли системы эндогенных нейростероидов в патогенезе данного заболевания.

Цель. Оценка компульсивного поведения мышей инбредных линий C57BL/6 и BALB/c при специфической фармакологической блокаде основных этапов биосинтеза нейроактивных стероидов.

Материалы и методы. Исследования были проведены на 40 самцах мышей инбредной линии BALB/c и 40 самцах инбредной линии C57BL/6. Компульсивное поведение мышей оценивали в тесте «закапывание шариков» (marble burying test). Специфическую фармакологическую блокаду нейростероидогенеза проводили с помощью PK11195 (5 мг/кг) — селективного блокатора митохондриального транслокационного белка 18 кДа, финастерида (5 мг/кг) — ингибитора 5α-редуктазы, индометацина (10 мг/кг) — ингибитора 3á-гидроксистероидной дегидрогеназы. Перечисленные вещества вводили внутрибрюшинно за 30 мин до теста. Статистическую обработку полученных данных проводили по методу углового преобразования Фишера.

Результаты и их обсуждение. Компульсивное поведение мышей контрольных групп находилось на одном уровне и составляло 69,4 % зарытых шариков для мышей BALB/c и 71,0 % — для C57BL/6. Подавление компульсивного поведения было зарегистрировано только после введения ингибитора 5α-редуктазы — финастерида. Препарат уменьшал количество зарытых шариков на 44,7 % ($p < 0,05$) у мышей линии BALB/c и на 18,0 % ($p < 0,05$) у линии C57BL/6, что в 2,4 раза ($p < 0,05$) меньше, чем для мышей BALB/c.

Выводы. Установлено, что финастерид (5 мг/кг, внутрибрюшинно) подавлял компульсивное поведение мышей инбредных линий BALB/c и C57BL/6 в тесте «закапывание шариков» (marble burying test), при этом мыши линии BALB/c были более чувствительны к действию препарата, чем C57BL/6. Селективный блокатор митохондриального транслокационного белка 18 кДа PK11195 (5 мг/кг, внутрибрюшинно) и ингибитор 3á-гидроксистероидной дегидрогеназы индометацин (10 мг/кг, внутрибрюшинно) не оказывали влияния на компульсивное поведение мышей линий BALB/c и C57BL/6.

Работа поддержана грантом РФФИ (13-04-01596).

Влияние адепрофена на генеративную функцию крыс

Кузубова Е. А., Мальцев М. В., Бугаева Л. И., Озеров А. А., Денисова Т. Д., Мазанова Ю. А., Лаврова Е. Б.

НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России, Волгоград, Lb.bugaeva@rambler.ru

Актуальность. Новое производное аденозина — вещество ВМА 99 – 82 (адепрофен), малотоксично, проявляет отчетливое антидепрессивное действие. В настоящее время ведется комплекс доклинических токсикологических исследований по оценке его безопасности.

Цель. Изучить влияние адепрофена (ВМА 99 – 82) на генеративную функцию крыс.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 320 половозрелых лабораторных крысах обоего пола 4-х мес. возраста. Исследования проведены с учетом регламентируемых Правил лабораторной практики в Российской Федерации (Межгосударственный стандарт и Приказ МЗ РФ № 199 Н от 1 апреля 2016 г.) и «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств», 2012 г. Адепрофен вводили крысам внутрижелудочно в дозах 10 мг/кг (терапевтически эффективная доза) и 150 мг/кг (превышающая терапевтическую в 15 раз): самцам 2 месяца (1 цикл сперматогенеза), самкам — 2 недели (соответствует 3 – 4 эстральным циклам). Контрольным животным внутрижелудочно вводили растворитель адепрофена — дистиллированную воду (10 мл/кг). По окончании введения вещества у крыс – самцов и самок исследовали половое поведение. Затем у самцов проводили оценку сперматогенеза и оплодотворяющей функции. У самок исследовали эстральный цикл и способность к оплодотворению и зачатию. Статистическую обработку проводили в программе Microsoft Excel, о достоверности судили по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Установлено наличие активирующего влияния адепрофена в дозе 10 мг/кг на половое поведение крыс самок и самцов, но отсутствие такового влияния у крыс, получавших адепрофен в дозе 150 мг/кг. В исследованиях на крысах самцах, получавших адепрофен, не обнаружено его негативного влияния на процессы сперматогенеза. Общее количество сперматозоидов и содержание в них патологических форм, также как и индекс сперматогенеза у самцов в опытных группах соответствовал контрольным данным. При этом время подвижности и осмотическая резистентность сперматозоидов снижались у самцов в опытных группах на 13,1 % ($p < 0,05$). Можно предположить, что данные эффекты в последующем и отразились на оплодотворяющей способности сперматозоидов. Так, при спаривании самцов опытных групп с интактными самками, оказалось, что индекс беременности у крыс самок и индекс их плодовитости снижались в среднем на 25 – 30 % ($p > 0,05$) относительно контрольной группы, но при этом показатели общей эмбриональной гибели плодов не изменялись. В другой серии исследований на крысах самках, получавших адепрофен, не обнаружено изменений в эстральной цикличности. А при исследовании способности к зачатию у самок, получавших адепрофен в дозе 10 мг/кг, зарегистрировано повышение у них индекса беременности (на 17 %, $p > 0,05$) и индекса плодовитости (на 11,4 %, $p > 0,05$), а также достоверное снижение до- и постимплантационной гибели эмбрионов на 77 % и 63 %, соответственно. У другой группы крыс самок, получавших адепрофен в дозе 150 мг/кг, показатели их способности к оплодотворению и зачатию несколько снижались, однако, у забеременевших самок общая эмбриональная гибель как до-, так и после имплантации соответствовала контрольным значениям.

Выводы. Вещество ВМА 99-82 (адепрофен) не оказывает повреждающего действия на генеративную функцию крыс — самцов и самок. При этом в терапевтически эффективной дозе (10 мг/кг) адепрофен активирует половое поведение у самцов и самок и положительно влияет на способность крыс самок к оплодотворению и развитию продуктов зачатия.

Оценка болевого поведения на модифицированной модели эндометриоза у крыс

Куксгауз И. А., Шекунова Е. В., Кашкин В. А., Мужикян А. А., Макаров В. А., Макарова М. Н.

ЗАО «Институт экспериментальной фармакологии», Ленинградская обл., Кузьмоловский, kuksgauz.ia@doclinika.ru

Актуальность. Разработка эффективных методов лечения эндометриоза является актуальной проблемой современной медицины. По разным источникам частота встречаемости эндометриоза у женщин репродуктивного возраста составляет до 60 %. Для экспериментального изучения данной патологии наилучшей моделью считается спонтанный эндометриоз у приматов, но ее применение ограничено высокой стоимостью. В настоящее время для моделирования эндометриоза широко используются грызуны.

Цель. Целью данной работы являлось изучение формирования эндометриоидных гетеротопий при хирургически индуцированном моделировании эндометриоза у крыс и разработка подходов, позволяющих оценить болевое поведение, возникающее при развитии данной патологии.

Материалы и методы. Экспериментальное моделирование эндометриоза осуществляли на предварительно наркотизированных половозрелых интактных самках аутбредных крыс возраста 10 – 11 недель путем аутотрансплантации участка рога матки на переднюю стенку брюшной полости. Выделяли рог матки, иссекали фрагмент рога матки (4 мм × 4 мм), который фиксировали на передней брюшной стенке в области бифуркации сосудов. У группы ложнооперированных животных была вскрыта брюшная полость, рог матки выделен, но оставлен интактным. Через две и четыре недели после операции проводили оценку болевого поведения с использованием двух подходов: оценки локомоторной активности в автоматизированной установке и оценки болевой чувствительности путем регистрации механического давления на брюшную стенку с помощью электронного анальгезиметра. Эвтаназию 50 % животных проводили через 2 недели после формирования патологии, 50 % — через 4 недели. У эвтаназированных животных был выделен имплант с прилегающей тканью, а также интактный рог матки для последующего гистологического исследования. Успешность формирования патологии оценивали по состоянию эпителиального слоя эндометрия имплантов в сравнении с интактным рогом матки.

Результаты. У животных с индуцированным эндометриозом наблюдалось парадоксальное увеличение уровня вертикальной локомоторной активности, что может являться проявлением болевого синдрома. При оценке болевой чувствительности было показано, что животные со сформированной патологией в большей степени, чем ложнооперированные, реагировали на механическую стимуляцию брюшной стенки. Реакция заключалась во вздрагивании, попытках избегания стимула, поджимании брюшной стенки. Ложнооперированные животные менее выражено реагировали на стимулы большей интенсивности. При морфологическом исследовании у эвтаназированных животных в месте имплантации выявлялись крупные образования округлой формы — кистозные структуры с развитой сосудистой сетью, диаметром 0,7 – 1,1 см. При гистологическом исследовании образцов наблюдались морфологические изменения, характерные для эндометриоза. Стенка кист имела неоднородное строение, была образована преимущественно соединительнотканными и гладкомышечными элементами с небольшим содержанием лимфоцитов, гистиоцитов и фибробластоподобных клеток. Выявлялись небольшие железистые структуры различных форм и размеров. Внутренняя поверхность кист была выстлана кубическим или призматическим эпителием, соответствовавшим таковому в интактном роге матки.

Выводы. В результате проведенного исследования был разработан метод, позволяющий не только оценить степень развития эндометриоидных гетеротопий, но и оценить болевой синдром, вызванный их развитием. Данная модель может быть использована для изучения фармакологического действия новых препаратов.

Оценка высвобождения дексаметазона из гиперосмолярной липосомальной лекарственной формы

Куликов О. А., Агеев В. П., Бондаренко А. А., Есавкина А. Н.

Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Медицинский институт, Саранск, valeageev@yandex.ru

Актуальность. Наноразмерные лекарственные формы (липосомы, полимерные нанокапсулы и др.), предназначенные для парентерального применения имеют множество преимуществ перед традиционными (растворами, эмульсиями) благодаря своим необычным физическим и химическим свойствам. В связи с этим эти формы имеют иные фармакокинетические характеристики. Изменяя некоторые физические параметры наноструктурных лекарственных форм (осмолярнось, pH среды и др.) можно влиять на их фармакокинетику, а именно на одну из важнейших характеристик — скорость высвобождения действующего вещества.

Цель данной работы: исследование кинетики высвобождения дексаметазона из липосомальной формы для установления влияния осмолярности липосом на профиль высвобождения лекарственного вещества.

Материалы и методы. Препарат дексаметазон 4 мг/мл КРКА (Ново место, Словения); лецитин (фосфатидилхолин), Lipoid (Германия); холестерин, Avanti Polar Lipids, Inc.,(США); стерофундин изотонический B. Braun Melsungen (Германия), роторный испаритель BЬCHI Rotavapor R-200 (BЬCHI Labortechnik AG, Швейцария); спектрофотометр UV-2600 (Shimadzu Inc., Япония); камера для ультрафильтрации 8200 (Amicon, США); диализный мешок с размером пор 12 – 14 кДа (MFPI, США); магнитная мешалка C-MAG HS 7, IKA Германия). Липосомы с дексаметазоном получали методом пассивной загрузки. Очистка липосомальной дисперсии от не включившегося в липосомы дексаметазона проводилась методом ультрафильтрации. Было приготовлено два образца липосом с дексаметазоном. Образец изотонических липосом, приготовленный с использованием 0,9 % раствора NaCl и образец гипертонических липосом, приготовленный с использованием гипертонического 7,5 % раствора NaCl. Для количественного определения дексаметазона использовали УФ — спектрофотомерию. В обоих образцах липосом была достигнута одинаковая эффективность включения дексаметазона. Для исследования кинетики высвобождения дексаметазона из липосом использовался диффузионный метод (метод диализного мешка) в соответствии с методическими рекомендациями. В диализный мешок поместили 13,9 мл гипертонических липосом с дексаметазоном. Герметично закрытый мешок поместили в мерный стакан объёмом 500 мл и заполнили его раствором «Стерофундин», имитирующим плазму крови, до 250 мл. Стакан установили на магнитную мешалку и провели исследование при температуре раствора 35,5 °C и частоте вращения мешалки 120 об/мин. Через определённые промежутки времени, на протяжении 48 часов производили замер концентрации дексаметазона в омывающем внешнем растворе. Аналогично поступали и с изотоническими липосомами. Контрольный опыт был произведен с использованием раствора дексаметазона в 7,5 %-ом NaCl с эквивалентной липосомам концентрацией препарата.

Результаты и их обсуждение. В результате было установлено, что наибольшую скорость высвобождения имеет раствор дексаметазона в 7,5 %-м NaCl. Скорость нарастания концентрации при использовании раствора дексаметазона была в 5,4 раза больше, чем у изотонических липосом и в 2,0 раза больше, чем у гипертонических липосом. При этом выход дексаметазона из изотонических липосом прекращается через 90 мин, а из гипертонических через 210 мин. Дексаметазон в 7,5 %-м NaCl прекращал проходить через диализную мембрану через 480 мин.

Выводы. Изготовление липосом с использованием гипертонического раствора существенным образом ускоряет высвобождение действующего вещества. В данном случае высвобождение дексаметазона индуцируется явлением осмоса. Схожие процессы будут происходить с гиперосмолярными липосомами при их введении в кровяное русло.

Моделирование механизмов сезонной депрессии на лабораторных мышах и ее фармакологическая коррекция

Куликов А. В., Баженова Е. Ю., Фурсенко Д. В., Куликова Е. А., Хоцкин Н. В., Сорокин И. А.

ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, akulikov@ngs.ru

Сезонные депрессивные расстройства это комплекс депрессивно-подобных нарушений настроения, сопровождающихся тягой к сладкому, гиперфагией, сниженным либидо, сонливостью и утомляемостью, которые наблюдаются у ряда пациентов осенью и зимой. Сезонная депрессия встречаются у 11 – 21 % жителей Севера и представляют значительную социальную и экономическую проблему при освоении северных регионов. Разработка адекватной лабораторной модели для выяснения механизмов и поиск средств фармакологической коррекции сезонной депрессии является важной задачей нейробиологии и психофармакологии. Исследование посвящено моделированию механизмов сезонной депрессии на лабораторных мышах линии C57BL/6. Содержание молодых мышей этой линии в течение месяца при 4 часовом (коротком) световом дне увеличивало выраженность показателей тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» и неподвижности в тесте «принудительное плавание» по сравнению с животными, содержащимися при 14 часовом (длинном) световом дне. Эти изменения поведения соответствует симптоматике депрессивных расстройств и могут рассматриваться как face validity предлагаемой модели сезонной депрессии. Вызванные содержанием при коротком световом дне депрессивно-подобные нарушения поведения сопровождаются существенными изменениями в серотониновой (5-HT) системе мозга мышей. Мы показали, что содержание при коротком дне снижает уровень 5-HT и увеличивает экспрессию гена, кодирующего 5-HT2A рецептор, в среднем мозге, где расположены тела 5-HT нейронов. Серотониновая гипотеза депрессии постулирует связь депрессивных расстройств со снижением уровня 5-HT и активацией 5-HT2A рецепторов. Действительно, классические антидепрессанты увеличивают уровень 5-HT в синаптической щели и подавляют 5-HT2A рецепторы. Поэтому, наблюдаемые изменения в 5-HT системе соответствуют таковым, постулируемым серотониновой гипотезой и могут рассматриваться как construct validity предлагаемой модели сезонной депрессии. Таким образом, изменения в поведении и 5-HT системе мозга у мышей C57BL/6 при длительном содержании при коротком световом дне соответствую критериям face и construct validities, предъявляемым к моделям сезонной депрессии. Предложенная модель может использоваться для изучения молекулярных и нейробиологических механизмов и фармакологической коррекции сезонной депрессии.

Исследования поддержаны грантом РФФИ 17-04-00266 и выполнены с использованием оборудования ЦКП, поддержанного Минобрнауки России (уникальный идентификатор проекта RFMEFI62117X0015).

Роль стриатум-специфичной тирозиновой протеинфосфатазы (STEP) и ее ингибитора (TC-2153) в механизме депрессии

[1]Куликова Е. А., 1Илларионова Н. В., [1]Хоцкин Н. В., [1]Баженова Е. Ю., [1]Синякова Н. А., [2]Волчо К. П., [2]Хоменко Т. А., [2]Салахутдинов Н. Ф., [1]Попова Н. К., [1]Куликов А. В.

[1]*ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН;*
[2]*Новосибирский институт органической химии имени Ворожцова Н. Н. СО РАН, Новосибирск, lisa kulikova@ngs.ru*

Депрессивные расстройства являются широко распространёнными и тяжелыми заболеваниями. В связи с этим, изучение механизмов возникновения депрессии и разработка новых способов ее коррекции является актуальной задачей нейропсихофармакологии. В последнее время особое внимание уделяется белкам внутриклеточной трансдукции, представителем которых является стриатум-специфичная тирозиновая протеинфосфатаза (STEP). Этот фермент экспрессируется исключительно в нервной системе, дефосфорилирует и инактивирует белки, участвующие в передаче сигнала в нейроне, такие как киназы ERK1/2, p38, Fyn и Pyk2, а также NMDA и AMPA рецепторы. Показано, что снижение активности этих белков приводит к уменьшению экспрессии нейротрофического фактора мозга BDNF, необходимого для нормального развития и роста нейрона. Дефицит BDNF в мозге приводит к нейродегенерации и возникновению депрессии. В связи с этим изучение ингибиторов белка STEP представляется перспективным в вопросах исследования депрессии и ее коррекции.

Целью данной работы было исследование роли белка STEP в механизме депрессии и его ингибитора, 8-(трифторметил)-1,2,3,4,5-бензопентатиепин-6-амин гидрохлорида (TC-2153), в качестве потенциального антидепрессанта.

В работе было исследовано влияние хронического введения TC-2153 (20 мг/кг, per os) на поведение мышей линии C57Bl6/J в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «принудительное плавание», «закапывание шариков», «вращающийся стержень» и межсамцовая агрессия. Кроме того, было изучено влияние хронического и острого предъявления препарата в тесте «новый резервуар» у рыб Danio rerio. Известно, что серотониновая система участвует в механизме развития депрессии, в связи с этим, нами было исследовано влияние TC-2153 на уровень серотонина и его метаболита в мозге у мышей, а также на функциональную активность и экспрессию гена 5-HT2A рецептора. Было показано, что TC-2153 при хроническом введении оказывает выраженный антидепрессантный эффект у мышей линии C57BL6/J, не влияя на исследовательскую активность, тревожность, агрессию, на стереотипное поведение и моторные функции. У рыб TC-2153 увеличивал время пребывания в верхней половине резервуара, что соотносится с действием флуоксетина и указывает на выраженный антидепрессантный эффект вещества TC-2153. При исследовании молекулярных механизмов на мышах было показано, что TC-2153 снижал функциональную активность и уровень белка 5-HT2A рецепторов в мозге, что говорит о его способности подавлять эти рецепторы. В то же время, TC-2153 увеличивал уровень серотонина в гипоталамусе. Таким образом, белок STEP участвует в механизме возникновения депрессии, а его ингибитор — вещество TC-2153, оказывает антидепрессантный эффект и влияет на серотониновую систему головного мозга.

Исследования поддержаны грантом РНФ 17-15-01032 и выполнены с использованием оборудования ЦКП, поддержанного Минобрнауки России (уникальный идентификатор проекта RFMEFI62117X0015).

Влияние афобазола и диазепама на связывание лиганда sigma-1 рецепторов в мембранных фракциях головного мозга мышей BALB/c при эмоционально-стрессовом воздействии

Курбанов Р. Д.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, ramdacato@yandex.ru

Актуальность. Литературные данные позволяют рассматривать регуляцию шаперона Sigma1R (sigma-1 receptor) как перспективную стратегию достижения анксиолитического действия (Hashimoto, K., 2015; Ji, L. L. et al., 2016). Для осуществления шаперонных функций необходимо перемещение Sigma1R из эндоплазматического ретикулума (ЭПР) в область мембран, содержащих белки-мишени (Su, T. P. et al., 2010). Поэтому характеристика связывающей способности Sigma1R в мембранных фракциях гомогенатов головного мозга мышей актуальна для изучения вклада Sigma1R как в развитие стрессового ответа, так и его участия в механизмах действия анксиолитиков.

Цель. Сравнительное изучение влияния афобазола и диазепама на связывание [^{3}H](+)-пентазоцина Sigma1R в мембранных фракциях головного мозга мышей BALB/c после экспозиции в тесте «открытое поле».

Материалы и методы. Эмоционально-стрессовое воздействие моделировали в тесте «открытое поле» (ОП) на мышах BALB/c, характеризующихся freezing реакцией в тесте. Афобазол вводили в дозе 2,5 мг/кг, в/б, диазепам из расчёта 1,0 мг/кг, в/б, и 5,0 мг/кг, в/б, за 30 минут до экспозиции в ОП. В качестве радиолиганда использовали [^{3}H](+)-пентазоцин (Абрамова Е. А. с соавт., 2017).

Результаты и их обсуждение. Афобазол в дозе 2,5 мг/кг увеличивал связывание [^{3}H](+)-пентазоцина в P3 фракции в

сравнении с интактными мышами. После экспозиции в ОП стимулирующее влияние афобазола на связывание [^{3}H](+)-пентазоцина сохранялось. Эти данные свидетельствуют об активации шаперона и его транслокации из области ЭПР, ассоциированной с митохондриями, к периферии (Hyashi T. et al., 2007). Действие диазепама на связывание [^{3}H](+)-пентазоцина в обеих дозах оказалось противоположным влиянию афобазола и вызывало снижение связывания [^{3}H](+)-пентазоцина в P2 и P3 фракциях. После экспозиция в ОП действие диазепама не изменялось. Не исключено, что снижение рецепции при введении диазепама связано с его стимулирующим влиянием на синтез прогестерона (Mukhin A. et al., 1989), который рассматривается в качестве эндогенного антагониста Sigma1R и способен конкурировать с [^{3}H](+)-пентазоцином за сайты связывания Sigma1R.

Выводы. Афобазол и диазепам в дозах, оказывающих активирующее анксиолитическое действие на мышей BALB/c в тесте ОП, по разному изменяют специфическое связывания [^{3}H](+)-пентазоцина. Анксиолитическая и седативная дозы диазепама уменьшают рецепцию селективного лиганда Sigma1R.

Влияние медикаментозно изменённого тиреоидного статуса на возникновение фокусов аберрантных крипт в слизистой прямой кишки, индуцированных нитрозометилмочевиной

Курбанов Р. А., Лапкина Г. Я., Багатурия Г. О., Лоскутов С. И., Барсуков Н. Н., Алибеков Х. О., Глушаков Р. И., Прошин С. Н.

Северо-Западный государственный медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, ruslan kra@mail.ru

Актуальность. По различным данным от 15 до 40 % населения России страдают от тироидных патологий, при этом в отдельных регионах процент пациентов, нуждающихся в лечении щитовидной железы, приближается к 95 %. В связи с ростом числа заболеваний щитовидной железы, увеличивается необходимость медикаментозной терапии и хирургического лечения, как основных методов лечения, после проведения которых, пациент многими врачами считается «условно здоровым», требующим только диспансерного наблюдения. Но гормональная тиреоидная система, как известно, широко участвует в жизнедеятельности всего организма. Изменения в тиреоидном статусе, в том числе вызванные медикаментозной терапией и хирургическим лечением, не могут не иметь своего влияния на все органы и системы. Ведь у больных с нарушенной функцией щитовидной железы (ЩЖ) симптомы, характерные для патологии желудка обнаруживаются в 30 % случаев, а признаки патологии кишечника — в 50 % случаев, которые после назначения терапии или проведения хирургического лечения в большинстве из случаев не исчезают, а в некоторых случаях могут усиливаться. Наиболее недооцененной проблемой является связь тиреоидного статуса с физиологией ЖКТ и его влияние на микробиоту кишечника, которое всесторонне не исследовалось.

Цель. Оценить частоту возникновения опухоли прямой кишки, индуцированной нитрозометилмочевиной (НММ), на фоне гипо- и гипертиреоидного состояния.

Материалы и методы. Работа выполнена на мышах (>) линии BALB/c. Было выделено пять групп в каждой по 12 особей: одна контрольная и четыре экспериментальные. В четырёх экспериментальных группах животным в течение месяца один раз в неделю в прямую кишку с помощью инсулинового шприца и кубитального катетера на глубину 3 см вводили 1 %-й раствор НММ. Одновременно в двух экспериментальных группах у животных медикаментозно изменяли тиреоидный статус в сторону гипертиреоза, давая им L-тироксин в концентрации 0,01 и 0,1 %. Тогда как в двух экспериментальных группах, где у животных медикаментозно изменяли тиреоидный статус в сторону гипотиреоза в одной из групп животным давали тиамазол (мерказолил) в концентрации 0,01 %, а в другой пропилтиоурацил (ПТУ) в концентрации 0,05 %.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные показывают, что частота возникновения фокусов аберрантных крипт в слизистой прямой кишки выше у животных, получавших L-тироксин в концентрации 0,1 %, что составило 28,6 ± 5,3 %. В группе, получавшей ту же субстанцию, но в концентрации на порядок ниже — 18,7 ± 4,9 %. В группе, получавшей тиамазол 9,3 ± 2,7 %, а в группе, получавшей ПТУ частота фокусов аберрантных крипт составила 7,3 ± 1,4 %.

Выводы. Полученные данные указывают, что гипотиреоидное состояние является фактором препятствующим образованию фокусов аберрантных крипт.

Влияние 5-гидроксиадамантан-2-она, афобазола и нимодипина на кровоснабжение мозга крыс в условиях ишемического и геморрагического поражений

Курдюмов И. Н., Масленников Д. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, raver not23@yahoo.com

Ишемический инсульт характеризуется снижением мозгового кровотока в определенной области мозга, а при кровоизлиянии в мозг наблюдается генерализованное нарушение кровоснабжения мозга. Следовательно, как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте необходима фармакологическая коррекция, направленная на восстановление кровоснабжения, метаболизма и функционального состояния поврежденной области мозга.

Исследование выполнено на 39 наркотизированных (хлоралгидрат 350 – 400 мг/кг, внутрибрюшинно) нелинейных крысах-самцах массой 250 – 300г.

Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью методики лазерной допплеровской флоуметрии. Для регистрации локального мозгового кровотока (ЛМК) в теменной области коры головного мозга крыс использовали флоуметр ALF-21 фирмы «TransonicSystemInc.» (США). Одновременно регистрировали изменения артериального давления (АД) через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы «BIOPAK» (США), соединенным с персональным компьютером. Модель геморрагического инсульта воспроизводили по методике А. Н. Макаренко и соавторов (2002) у наркотизированных крыс, при котором имеет место значительное и продолжительное ухудшение кровоснабжения как в ипсилатеральном, так и в контралатеральном полушариях большого мозга. Глобальную преходящую ишемию вызывали пережатием обеих сонных артерий в течение 10 минут и снижением на это время уровня артериального давления до 40 – 50 ммрт.ст. Исследуемые вещества: 5-гидроксиадамантан-2-он (100 мг/кг), афобазол (10мг/кг) инимодипин (0,03 мг/кг) вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Stastistika 8,0 (StatistikaInc., США). Данные представлены в виде медианы.

5-гидроксиадамантан-2-он вызывает постепенное увеличение ЛМК у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии в среднем от 20 до 70 % в течение 90 минут. Уровень АД в этих условиях немного понижается. В условиях геморрагического поражения мозга 5-гидроксиадамантан-2-он увеличивает ЛМК всего на 10 %, начиная с 30 минуты и до конца эксперимента. Уровень АД практически не меняется.

Афобазол у крыс в условиях ишемического поражения мозга увеличивал ЛМК в среднем на 38 %, а при «геморрагическом инсульте» в среднем на 30 %. Уровень артериального давления практически не изменяется в обеих сериях опытов.

В опытах на животных в условиях глобальной преходящей ишемии нимодипин вызывает первоначальное увеличение ЛМК в среднем на 44,3 %, затем через 10 минут ЛМК постепенно снижается и в конце эксперимента увеличение составляет 12 – 13 %. Уровень артериального давления у животных в этих условиях снижается в среднем на 39,6 % (1-ая мин), затем постепенно повышается. У животных в условиях геморрагического поражения мозга нимодипин вызывает увеличение ЛМК у крыс в среднем на 10,3 % (1 – 10 мин) и 7,0 % составляет к концу эксперимента. Цереброваскулярный эффект нимодипина сопровождается небольшой гипотензией (-13 %).

Таким образом, 5-гидроксиадамантан-2-он и нимодипин улучшают кровоснабжение мозга в большей степени при ишемическом поражении мозга, чем при геморрагии в отличие от афобазола, цереброваскулярные эффекты которого имеют сходный характер при обеих формах поражения мозга.

Цереброваскулярные эффекты производных 5-гидроксиадамантан-2-она

Курза Е. В., Ганьшина Т. С., Масленников Д. В., Авдюнина Н. И., Грушевская Л. Н., Пятин Б. М., Мирзоян Р. С.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, duxlink@yandex.ru

Существенным преимуществом при выборе препаратов, применяемых при лечении ишемии мозга, является их способность расширять сосуды ишемизированной области, не понижая уровень артериального давления.

Ранее нами было показано, что 5-гидроксиадамантан-2-он обладает выраженными цереброваскулярными противоишемическими свойствами, но, наряду с увеличением мозгового кровотока, понижает уровень артериального давления.

Исследование посвящено поиску соединений, обладающих цереброваскулярной противоишемической активностью и не оказывающих гипотензивного действия, среди производных 5-гидроксиадамантан-2-она с гетероароматическими, ароматическими и алифатическими кислотами.

Опыты проведены на 90 наркотизированных (хлоралгидрат 350 – 400 мг/кг, внутрибрюшинно) нелинейных крысах-самцах массой 250 – 300г, подвергнутых глобальной преходящей ишемии мозга. Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью методики лазерной допплеровской флоуметрии. Для регистрации локального мозгового кровотока (ЛМК) в теменной области коры головного мозга крыс использовали флоуметр ALF-21 фирмы «Transonic System Inc.» (США). Одновременно регистрировали изменения артериального давления (АД). Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы «BIOPAK» (США), соединенным с персональным компьютером. Глобальную ишемию у крыс вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением АД до 40 – 50 мм рт. ст. методом кровопускания с последующей реинфузией. Исследуемые вещества: производные 5-гидроксиадаман-2-она с никотиновой, янтарной, *пара*-хлорфеноксиуксусной, 3,4,5-триметоксибензойной, анисовой кислотами (100 мг/кг); бикукуллин (0,5 мг/кг, Serva), вводили в бедренную вену животных. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Stastistika 8,0 (Statistika Inc., США). Данные представлены в виде медианы.

Производные 5-гидроксиадамантан-2-она, содержащие фрагменты никотиновой и анисовой кислот, не оказывают влияние на кровоснабжение ишемизированного мозга, а соединение с пара-хлорфеноксиуксусной кислотой вызывает небольшое (17 %) и кратковременное увеличение ЛМК в коре большого мозга.

Наибольшую цереброваскулярную активность проявляли эфиры янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она. Моноэфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она в дозе 100 мг/кг у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии мозга вызывает медленно развивающееся увеличение ЛМК, которое к 80 минуте достигает максимума, составляя 59,3 %. Уровень АД под его влиянием сразу после введения повышается (10мин — 16,5 %; 20мин — 10,6 %) и остается повышенным в течение 30 мин, а затем понижается до исходного уровня. Диэфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она в той же дозе и при тех же условиях вызывает увеличение ЛМК на 47,6 %, уровень АД при этом практически не изменяется.

Анализ цереброваскулярного механизма действия производных 5-гидроксиадамантан-2-она и янтарной кислоты показал, что в условиях предварительного введения бикукуллина соединения в отличие от контрольных опытов, не вызывают увеличения ЛМК, что указывает на участие $ГАМК_А$-рецепторов сосудов мозга в реализации цереброваскулярного эффекта указанных производных.

Таким образом, эфиры янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она обладают выраженным цереброваскулярным эффектом и не проявляют гипотензивной активности, что выгодно отличает их от используемых в настоящее время в неврологии препаратов: пикамилона, мексидола, нимодипина, циннаризина, кавинтона.

Сравнительная антидепрессантная активность жидких экстрактов боярышника кроваво-красного

Куркин В. А., Зайцева Е. Н., Морозова Т. В., Правдивцева О. Е., Дубищев А. В., Волкова Н. А.

Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, 13zen31@mail.ru

Актуальность. В настоящее время в медицинской практике РФ применяются цветки и плоды боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall., сем. Розоцветные — *Rosaceae*) в качестве кардиотонических средств. Листья и побеги боярышника кроваво-красного являются одним из перспективных видов сырья. Все виды сырья содержат флавоноиды гиперозид и рамнозид витексина. Ранее было отмечено для гиперозида наличие выраженной антидепрессантной активности.

Цель. Исследование антидепрессантной активности жидких экстрактов на основе цветков, побегов, листьев и плодов боярышника кроваво-красного.

Материалы и методы. В лабораторных условиях нами были получены жидкие экстракты на основе воздушно-сухих листьев, цветков, побегов и плодов боярышника кроваво-красного из сырья, заготовленного в 2016 году. Жидкий экстракт получали в соотношении «сырье-экстрагент» 1:1 на основе спирта этилового 70 %. Во всех препаратах оценивали содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид. Исследование содержания суммы флавоноидов проводили, основываясь на методиках, разработанных нами ранее. Содержание суммы флавоноидов в жидком экстракте цветков составило 0,238 ± 0,012 %, в жидком экстракте листьев — 0,314 ± 0,016 %, а в жидком экстракте побегов — 0,254 ± 0,013 %, в жидком экстракте плодов — 0,050 ± 0,003 %. Все полученные препараты были исследованы нами на наличие антидепрессантной активности.

Исследование антидепрессантной активности проводили на белых беспородных крысах обоего пола массой 200 – 220 г. Каждая группа состояла из десяти животных. Исследуемые препараты вводили внутрижелудочно через зонд в дозе 100 мкл/кг. Контролем служил 70 % этиловый спирт. В качестве синтетического препарата сравнения былвзят амитриптилин в дозе 5 мг/кг. Контролем в этом случае служила вода в объеме 0,5 % от массы тела животного. Все препараты вводили однократно на фоне аналогичной водной нагрузки, эксперимент проводили через 1 час после введения препарата. Исследование антидепрессантной активности проводили с использованием теста «Отчаяния». При этом в течение пяти минут фиксировали индивидуальное время активных попыток животных выбраться из воды. Полученные данные обрабатывали статистически по критерию Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. Было обнаружено, что амитриптилин в дозе 5 мг/кг увеличивает двигательную активность крыс на 54 % относительно водного контроля. В тоже время жидкий экстракт листьев боярышника кроваво-красного в дозе 100 мкл/кг не влияет на двигательную активность животных по сравнению с водно-спиртовым контролем. Жидкий экстракт побегов боярышника кроваво-красного в аналогичной дозе 100 мкл/кг увеличивает двигательную активность животных на 68 % по сравнению с водно-спиртовым контролем, действуя аналогично амитриптилину в вышеуказанной дозе. Жидкий экстракт цветков боярышника кроваво-красного в дозе 100 мкл/кг значительно увеличивает двигательную активность животных на 101 % по сравнению с водно-спиртовым контролем, данный эффект сравним с действием амитриптилина в дозе 5 мг/кг. Жидкий экстракт плодов боярышника кроваво-красного в дозе 100 мкл/кг увеличивает двигательную активность животных на 31 % по сравнению с водно-спиртовым контролем, несколько уступая амитриптилину в пороговой дозе 5 мг/кг.

Выводы. Полученные результаты наглядно свидетельствуют о выраженной антидепрессантной активности жидких экстрактов цветков и побегов боярышника кроваво-красного, сравнимой с эффектом амитриптилина. Можно предположить, что данный эффект препаратов связан с содержанием в сырье боя-

рышника кроваво-красного флавоноида гиперозида, для которого ранее была обнаружена антидепрессантная активность.

Володушка золотистая — новый объект для разработки растительных лекарственных препаратов

Курманова Е. Н., Стрелкова Л. Б., Ферубко Е. В., Панин В. П., Лупанова И. А., Курманов Р. К., Мартынчик И. А., Панина М. И., Джавахян М. А., Даргаева Т. Д., Мизина П. Г., Сидельников Н. И.

ФГБНУ ВИЛАР, Москва, eferubko@yandex.ru

Актуальность работы. Разработка новых лекарственных препаратов из растительного сырья в наши дни не теряет актуальности. Перспективным объектом является володушка золотистая *(Bupleurum aureum Fisch. Hoffm.)* семейства Зонтичные *(Apiaceae).* Трава володушки обладает желчегонной, антисептической, противовоспалительной, ранозаживляющей, жаропонижающей, тонизирующей активностью. В ФГБНУ ВИЛАР разработан и стандартизирован володушки золотистой травы экстракт сухой. В его составе содержатся флавоноиды, сапонины, полисахариды, дубильные вещества. Содержание фенольных соединений в пересчете на рутин — 8,0 ± 0,5 %.

Цель. Изучение фармакологических свойств володушки золотистой травы экстракта сухого для разработки новых растительных лекарственных препаратов.

Методы. В отделе экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ ВИЛАР в опытах *in vitro* изучали биологическую активность экстракта володушки; в условиях опытов *in vivo* проведено изучение противовоспалительных, гастропротекторных и гепатопротекторных свойств экстракта. Биологическая активность экстракта изучались *in vitro* с применением ключевых ферментов антиоксидантной защиты: каталазы и глутатионредуктазы, а также ферментных биотест-систем на основе индуцибельной *iNO*-синтазы и ксантиноксидазы. В опытах *in vivo* противовоспалительные свойства экстракта изучались на модели 1 % формалинового отёка лап мышей при его пятидневном введении в дозе 10 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг. Проведено изучение гастропротекторной активности экстракта в дозах 10 мг/кг и 100мг/кг и препарата сравнения ранитидина в дозе 100 мг/кг на моделях этаноловой и индометациновой язв желудка. Изучали гепатопротекторные свойства экстракта в дозах 50 мг/кг и 100мг/кг и препарата сравнения силимара в дозе 100 мг/кг на модели токсического гепатита, вызванного введением подкожно крысам тетрахлорметана.

Результаты. В опытах *in vitro* с применением биотест-систем установлено противомикробное действие экстракта. По ингибирующему влиянию экстракта володушки на ферментативную активность *iNO*-синтазы и ксантиноксидазы, достоверно установлена противовоспалительная активность экстракта. Экстракт на модели 1 % формалинового отёка лап мышей также показал противовоспалительную активность. В дозе 100 мг/кг экстракт достоверно подавляет развитие экссудативной фазы воспаления, вызванной формалином на 36 %, по сравнению с контрольной группой животных. Изучение гастропротективной активности на этаноловой и индометациновой моделях показало, что дозе 10 мг/кг экстракт оказывает достоверный выраженный гастропротективный эффект, происходит уменьшение площади язв на 87 % и 89 % соответственно. В дозе 100 мг/кг происходит уменьшение площади язв на 86 % и 96 %. Ранитидин в дозе 100 мг/кг защищает слизистую желудка от поражающего фактора этанола и индометацина хуже, происходит уменьшение площади язв на 78 % и 69 % соответственно. Установлено, что экстракт володушки в дозе 100 мг/кг обладает достоверно выраженными гепатопротекторными и детоксицирующими свойствами, превосходящими активность препарата сравнения силимара.

Вывод. Изучение фармакологических свойств володушки золотистой травы экстракта сухого показало, что экстракт перспективен для разработки на его основе лекарственных препаратов для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения.

Исследование противосудорожной активности производных фурана

Кутепова И. С., Литвинова С. А., Воронина Т. А, Жмуренко Л. А., Мокров Г. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, shatalovo.100@mail.ru

Актуальность. Современные противоэпилептические препараты (ПЭП) включают вещества различных классов химических соединений и механизмов действия, многие из которых известны довольно давно, но ни один из этих препаратов не является универсальным, одинаково успешно применяемым при любых формах эпилептических приступов. Классификация эпилептических симптомов разнообразна и включает дихотомию, как по продолжительности, так и по форме приступов: выделяют около 40 форм эпилепсии. Несмотря на появление новых ПЭП, проблема курабельности эпилепсии не утрачивает своей актуальности, поскольку количество пациентов с фармакорезистентной эпилепсией остается неизменным на протяжении многих лет и составляет, по разным оценкам, 25 — 30 % (Карлов В. А., 2010; Kwan P., Brodie M. J., 2000; Mohanraj R., Brodie M. J., 2005). Производные фуранов обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе противосудорожной (Патент № 1045584).

Целью данного исследования явился поиск противосудорожной активности новых оригинальных соединений в ряду производных фурана.

Материалы и методы. Противосудорожное действие производных фурана (ГИЖ-272, ГИЖ-276, ГИЖ-310, ГИЖ-327, ГИЖ-328, ГИЖ-332, ГИЖ-333), синтезированных в отделе химии НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, исследовали на моделях первично-генерализованных судорог — антагонизма с максимальным электрошоком (МЭШ), моделирующего так называемые «большие» (Grandmal) судорожные припадки, и коразолом, моделирующего «малые» (Petit mal) судорожные припадки (Воронина Т. А., 2012; White H. S., 1992; Loscher W., 1991). МЭШ (250 V/mA; 13 – 14 mA, длительностью 0,2 с) подавался через корнеальные электроды с использованием сертифицированной установки «RodentShockerRS» (HarvardApparatus, GmbH, Германия). Судороги, вызванные коразолом (95 мг/кг) при подкожном введении в область шейного отдела спины, оценивались в течение 120 мин с регистрацией латентного времени развития развернутого судорожного припадка и гибели. Противогипоксическое действие изучали на модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме. Животных помещали в герметично закрытую емкость и фиксировали продолжительность жизни до агонального вздоха (Воронина Т. А., 2012). Каждая доза соединения исследовалась на 8 – 11 животных. Опытным группам однократно внутрибрюшинно вводили исследуемые вещества (в дозах от 5 до 100 мг/кг), растворенные в физиологическом растворе с твином 80 за 40 минут до создания судорог. Контрольным животным вводили эквивалентный объем растворителя.

Результаты. В тесте антагонизма с МЭШ соединения ГИЖ-276, ГИЖ-327, ГИЖ-328 и ГИЖ-310 предотвращают тоническую фазу судорожных проявлений и защищают от гибели 30 – 60 % животных. Диапазон эффективных доз для ГИЖ-327, ГИЖ-328 и ГИЖ-310 лежит в пределах 30 – 50 мг/кг, а для ГИЖ-276 он более широкий и соответствует 20 – 100 мг/кг. В тесте антагонизма с коразолом высокая противосудорожная активность отмечалась только у ГИЖ-332, который в дозе 20 мг/кг защищал от гибели 100 % мышей, тогда как ГИЖ-276 в дозе 5 мг/кг увеличивал латентное время развития судорог и гибель мышей. В тесте гипоксии с гиперкапнией исследуемые соединения производных фурана не обладали противогипоксической активностью, кроме соединения ГИЖ-276, который при введении в дозах 10 и 30 мг/кг значительно увеличивал продолжительность жизни животных на 3 и 7 минут соответственно.

Выводы. Соединения производных фурана обладают выраженной противосудорожной активностью преимущественно в отношении так называемых «больших» (Grandmal) судорожных припадков, моделируемых МЭШ. Противосудорожная активность в тестах антагонизма с МЭШ и коразолом наблюдается лишь у соединения ГИЖ-276, демонстрирующего, также, и притивогипоксическую активность.

Исследование влияния соединений с противосудорожной активностью на судорожный порог у животных после перенесенного инсульта

Кутепова И. С., Литвинова С. А., Воронина Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, shatalovo.100@mail.ru

Актуальность. Цереброваскулярные заболевания — один из самых частых факторов риска развития симптоматической эпилепсии. Сравнительно недавно ВОЗ объявила об увеличении, в процентном соотношении, количества пациентов, у которых эпилепсия развилась на фоне пред- или постинсультного состояния. Считается, что 30 % впервые диагностированных эпилептических приступов у пациентов старше 60 лет возникают после перенесенного инсульта.

Цель исследования — изучить влияние соединений с противосудорожной активностью на порог судорожных проявлений у крыс после перенесенного ишемического инсульта.

Материалы и методы. Противосудорожное действие мексидола (100 и 200 мг/кг), гемисукцината (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина) (50,100 мг/кг) и ГИЖ-327 (производное фуранов) (10, 30, 40 мг/кг) синтезированных в НИИ фармакологии исследовали на моделях первично-генерализованных судорог — антагонизма с максимальным электрошоком (МЭШ) и коразолом: МЭШ (250 V/mA; 13 mA, длительностью 0,3 с); коразол (95 мг/кг) вводили подкожно в область шеи и регистрировали латентное время (ЛП) развития развернутого судорожного припадка и гибели (Воронина Т. А., 2012). Противогипоксическое действие изучали на модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме (Воронина Т. А., 2012). Каждую дозу соединения или физиологический раствор вводили за 40 минут до тестов 8 – 10 мышам. Моделирование ишемического инсульта (ИИ) у крыс проводили с помощью билатеральной перевязки сонных артерий (Мирзоян Р. С., 2012). Опытным группам вводили мексидол (100 мг/кг), гемисукцинат (50 мг/кг) и ГИЖ-327 (10 мг/кг) в течение 10 дней после операции, контрольным крысам и ложно оперированным (ЛО) — физиологический раствор. Для оценки порогов судорожной готовности крысам на 30-й день после ИИ вводили подпороговые дозы коразола (35 мг/кг/в/б), не вызывающие развернутых судорог у ЛО крыс кроме одиночных подергиваний. В течение 60 минут регистрировали ЛП первых подергиваний, ЛП развития групповых клонических судорог в виде «барабанного боя» и их долю.

Результаты. Противосудорожный эффект гемисукцината на модели судорог, вызванных МЭШ, превосходил действие мексидола, что проявлялось как в защите животных от гибели, так и в устранении тонической фазы судорог. ГИЖ-327 устранял тоническую фазу судорог, вызванную МЭШ, увеличивая показатель выживаемости до 50 – 60 %. Гемисукцинат, в отличие от Мексидола, не защищал животных от гибели, вызванной коразолом. ГИЖ-327 не влиял на ЛП развития судорог и не защищал животных от гибели, вызванной коразолом. В условиях модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией гемисукцинат, аналогично мексидолу, увеличивал время жизни животных в среднем на 15 %. Введение ГИЖ-327 в дозе 30 мг/кг не способствовало увеличению продолжительности жизни мышей.

В контрольной группе крыс с ИИ (на 30-й день) первые проявления судорожных реакций (одиночные подергивания), вызванных подпороговой дозой коразола, начинались в 3 раза раньше, чем в группе ЛО: «барабанный бой» отмечался у 75 % крыс (в группе ЛО 0 %). Гемисукцинат и ГИЖ-327 значительно отсрочили ЛП первых судорожных реакций и групповых клонических судорог у крыс с ИИ, снижая долю животных с «барабанным боем» до 16 % и 0 % соответственно. Мексидол не предотвращал развитие групповых клонических судорог у крыс с ИИ.

Заключение. Мексидол обладает выраженной противогипоксической и противосудорожной активностями, но не способствует восстановлению судорожного порога сниженного у крыс с ишемическим инсультом, показателя проявления неврологического дефицита. Гемисукцинат и ГИЖ-327 восстанавливают сниженный в результате развития инсульта судорожный порог, что свидетельствует о наличие у этих соединений нейропротективного эффекта.

Молекулярные мишени и основные научные подходы к созданию нового антитромботического средства

Кучерявенко А. Ф.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, aidakucheryavenko@yandex.ru

Актуальность. Артериальные тромбозы являются важным фактором, который определяет исход заболеваний сердечно-сосудистой системы. Тромбоциты являются ключевыми медиаторами патогенеза артериальных тромбозов и атеросклероза, поэтому понимание клеточных уровней данного процесса требует изучения антиагрегантных средств на предмет антитромботической активности на различных моделях артериальных тромбозов.

Цель. Исследование специфической фармакологической активности нового антитромбогенного средства *in vitro* и *ex vivo* на модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и моделях артериальных тромбозов *in vivo*.

Материалы и методы. Изучение действия фармацевтической субстанции (далее ФС) под шифром РУ-891 на АДФ — индуцированную агрегацию тромбоцитов *in vitro* и *ex vivo* при однократном внутрижелудочном введении крысам за 2 часа до исследования проводили согласно методу Born G. в модификации Габбасова В. А. (1989) на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов. В качестве препаратов сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел. В результате исследований были рассчитаны значения IC_{50} и ED_{50} антиагрегантной активности изученных веществ с использованием метода регрессионного анализа.

Антитромботическую активность ФС РУ-891 изучали, используя модель артериального тромбоза сонной артерии у крыс, вызванного поверхностной аппликацией 50 % раствора хлорида железа (III) согласно методу Kurtz K. D. et al. (1990) и модель артериального тромбоза, индуцированного электрическим током, согласно методу Guglielmi G. et al. (1991), которые воспроизводили спустя 2 часа после внутрижелудочного однократного введения исследуемых соединений. В качестве препаратов сравнения исследовали ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел. Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2007, а так же программы GraphPad Prism 5.0 с использованием критерия попарного сравнения Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований было выявлено, что ФС РУ-891 показало высокую способность предотвращать агрегацию тромбоцитов в опытах *in vitro*, превосходя по IC_{50} препарат сравнения ацетилсалициловую кислоту в 3,9 раза, а так же в опытах *ex vivo*, превосходя по показателю ED_{50} ацетилсалициловую кислоту в 3,1 раза, но при этом в 2,5 раза уступая другому препарату сравнения — клопидогрелу. При изучении влияния ФС РУ-891 на процессы тромбообразования, вызванные повреждением стенки артерий факторами различного генеза установлена его высокая антитромботическая активность при однократном внутрижелудочном способе введения. По показателю ED_{50} данного вида активности на модели артериального тромбоза, индуцированного поверхностной аппликацией 50 % раствора хлорида железа (III) на сонную артерию крыс ФС РУ-891 превосходило ацетилсалициловую кислоту в 4 раза, а клопидогрел — в 4,8 раза. На модели артериального тромбоза сонной артерии крыс, индуцированного электрическим током ФС РУ-891 по ED_{50} превышала ацетилсалициловую кислоту в 7,2 раза и была сравнима по эффекту с клопидогрелом.

Выводы. Полученные данные, проявления выраженных антитромботических свойств у изученной субстанции подтверждают, что в основе его механизма действия лежит угнетение процессов агрегации тромбоцитов. Это подтверждает также факт, что воспроизведенные в эксперименте модели артериальных тромбозов являются тромбоцит-зависимыми, так как в их инициации ключевую роль играют именно тромбоциты.

Возможности дифференцированной оценки сенсомоторной реакции человека на фоне психотропных средств при использовании сенсорной четырёхцветной таблицы

Ларионов Л. П., Фатихов И. М., Добринская М. Н., Бакуринских А. А., Коломиец О. В., Осипенко А. В.

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Leonid-larionov@mail.ru

На кафедре фармакологии УГМА для дифференцированной оценки сенсомоторной реакции человека на фоне психотропных средств была разработана Ларионовым Л. П., Фатиховым И. М. сенсомоторная методика, позволяющая регистрировать синхронизацию по времени в отыскивании хаотично распределённых цифр на мониторе компьютера жёлтого, зелёного, красного и чёрного цвета в прямом (от 1 до 25) и обратном (от 25 до 1) отсчёте при использовании данной сенсорной четырёхцветной таблицы. В исследование были включены добровольцы (20 мужчин и 20 женщин в возрасте 23 – 25 лет), которым в поликлинических условиях был назначен афобазол. В процессе данного исследования было определено несколько параметров: показатели артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), и время реакции на отыскивание цифр — жёлтого, зелёного, красного и чёрного цвета. Первый этап исследования осуществляли до приёма афобазола; второй — после однократного (в дозе 10 мг) его приёма через 45 – 60 минут и десятидневного курса (100 мг) приёма препарата. Этот препарат был избран в связи с тем, что он проявляет выраженную анксиолитическую активность, но не имеет характерных для производных бензодиазепина эффектов и подобных проявлений.

Результаты и их обсуждение. После статистической обработки полученных показателей времени реакции испытуемых на отыскивание цифр различного цвета, следует отметить следующее: при отыскивании цифр жёлтого цвета в повышающем варианте (от 1 до 25) показатели времени в среднем уменьшились на 5 сек; для зелёного цвета время уменьшилось на 11,6 сек; для красного — 14,8 сек и для чёрного только на 7,2 сек. При отыскивании чисел в обратном порядке на фоне афобазола также во времени сокращалось: для жёлтого цвета скорость поиска чисел на 5,2 сек (3 %); для зелёного цвета — на 10 сек (11 %); для красного цвета на 21,4 сек (29 %); для чёрного цвета — на 7,2 сек (10 %). В среднем по четырём цветам поиска цифр время реакции на фоне однократного приёма афобазола уменьшилось в прямо отыскивании на 9,65 ± 1,10; в обратном на 9.95 ± 1,80. После 10-дневного курса приёма указанного препарата время реакции на отыскивание цифр у испытуемых уменьшилось ещё в большей степени: в прямом отыскивании на 17,33 ± 1,43, а в обратном на 15,65 ± 1,87 сек. Таким образом, данный метод исследований позволяет расширить методологию оценки влияния препаратов с нейротропным эффектом на сенсомоторные реакции человека.

Грелин снижает тревожность и проявление компульсивного поведения у крыс в условиях витального стрессорного воздействия

Лебедев А. А., Хохлов П. П., Бычков Е. Р., Тиссен И. Ю., Якушина Н. Д., Бессолова Ю. Н., Привалов К. А., Шабанов П. Д.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, aalebedev-iem@rambler.ru

В последние годы показано, что роль грелиновой системы головного мозга не ограничивается только регуляцией энергетического баланса и пищевого поведения. Наряду с другими пептидными регуляторными системами она играет важную роль в механизмах стресса, подкрепления и зависимости. Поэтому элементы данной системы целесообразно рассматривать, прежде всего, как молекулярные мишени фармакологического воздействия с целью коррекции состояний зависимости и постстрессорных расстройств.

Методы. Для моделирования психоэмоционального стресса применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию у самцов крыс Вистар, временно помещая их к тигровому питону. Как правило, при экспозиции одно животное погибало в результате его пищевых потребностей, остальные крысы переживали ситуацию гибели партнера. После этого крыс забирали из террариума. В постстрессорный период в течение 7 дней интраназально ежедневно вводили пептид грелин (Ghrelin, Tocris, UK) в дозе 20 мкг в 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю). После курсового применения грелина исследовали проявление компульсивного поведения, уровень тревожности и внутривидовое поведение крыс в ряде поведенческих тестов: закапывания шариков (изучение поведенческих компонентов обсессий и компульсий), в приподнятом крестообразном лабиринте (тревожность), в открытом поле и в тесте «резидент-интрудер». После окончания экспериментов всех животных декапитировали, выделяли структуры головного мозга и замораживали в жидком азоте. Аликвоты суспензий образцов структур головного мозга исследовали на содержание дезацил-грелина (ДАГ) с помощью высокочувствительного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. ДАГ выявлялся во всех исследованных структурах мозга: миндалине, гиппокампе и гипоталамусе. Наибольшую концентрацию ДАГ отмечали в гипоталамусе ($p < 0{,}05$), что указывает на присутствие грелин-содержащих нейронов в ядрах гипоталамуса. После стрессорного воздействия наблюдали резкое снижение уровня ДАГ во всех исследуемых структурах мозга (в 8 – 12 раз, $p < 0{,}01$). Следовательно, психоэмоциональный стресс почти полностью подавляет активность грелиновой системы головного мозга у крыс. В поведенческих исследованиях установлено, что после витального психического стресса у крыс наблюдаются два сопряженных поведенческих феномена — высокий уровень тревожности и увеличение числа закопанных шариков. Это сопровождалось снижением коммуникативности. Грелин при интраназальном курсовом введении после стресса снижал уровень тревожности и нормализовал компульсивное поведение. Таким образом, психоэмоциональный стресс подавляет активность грелиновой системы в структурах лимбической системы головного мозга у крыс, вызывает повышение уровня тревожности и увеличение компульсивного поведения. Курс интраназального введения грелина снижает уровень тревожности и проявление компульсивного поведения у крыс после витального стрессорного воздействия. Из этого можно заключить, что грелиновая система является важным компонентом реакции на психотравмирующее воздействие. Препараты грелина могут потенциально рассматриваться как корректоры обсессивно-компульсивных расстройств на фоне формирования посттравматического стрессорного расстройства.

Влияние новых магнийсодержащих препаратов на эстральный цикл и оплодотворяющую способность крыс самок с экспериментальной гипомагнезиемией

Лебедева С. А., Коржова Т. М., А. Ю. Гетманенко, Бугаева Л. И., Спасов А. А.

НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, lebedeva.farm@mail.ru

Актуальность исследования. По данным многочисленных исследований, при хроническом недостатке магния у женщин наблюдаются: нарушения в менструальном цикле, дисменорея, выраженный предменструальный синдром, патология шейки матки, что в свою очередь может негативно сказываться на течение беременности и родов. Коррекционную терапию данного состояния обычно проводят магнийсодержащими препаратами, количество которых на Российском фармацевтическом рынке недостаточно. В настоящее время в клиническую практику внедряется два новых магнийсодержащих препарата для перорального применения «Магневитол» и «Стандартизированный рассол бишофита» доклинические фармакологические исследования которых проводятся в ВолгГМУ.

Цель исследования: изучение влияния новых магнийсодержащих препаратов на репродуктивную функцию крыс самок с алиментарной гипомагнезиемией в крови.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на 60 крысах-самках с алиментарным дефицитом магния, расформированных на 2 опытные 2 контрольные группы (по 15 особей в каждой). Самкам крыс 1й опытной группы интрагастрально вводили препарат «Магневитол» в дозе

60 мг/кг, 2й опытной группе самок — «Стандартизированный бишофит» в дозе 0,01 мл/кг. Самки крыс 1-й контрольной группы (негативный контроль) продолжали получать диету без солей магния, самки 2й контрольной группы (интактный контроль) содержались на стандартном рационе. По окончанию 30 дневного курса введения исследуемых препаратов, самок крыс всех исследуемых групп спаривали с интактными самцами в течение 10 дней (в соотношении 2:1). Предварительно, у этих самок исследовали эстральный цикл (с использованием метода вагинального мазка). На 20 дней после спаривания самок контрольных и опытных групп подвергали эвтаназиии и некропсии. По результатам обследования рассчитывали индекс беременности, показатели пред- и постимплантационной гибели плодов. Результаты исследований подвергали статистической обработке, достоверность определяли по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты исследований. Из результатов, полученных при проведении исследований отмечено, что у крыс самок, получавших магнийсодержащие препараты коррекционные эффекты прослеживались в овуляторной цикличности и показателях зачатия. Так относительно группы негативного контроля у самок, 1 и 2 опытных групп фиксировалось восстановление фаз проэструса и эструса до данных интактного контроля. При этом, длительность фазы проэструса у этих самок увеличивалась на 12,9 % ($p > 0,05$) и 21,9 % ($p > 0,05$) соответственно, а эструса на 30,4 %($p < 0,01$). Длительность фаз диэструса и метаэструса у опытных групп самок практически не изменялись. При некропсии в опытных группах обнаружено, что индекс беременности у самок, как и в группе негативного контроля составлял 0,5 – 0,6 у.е., однако показатели доимплантационной гибели плодов в опытных группах статистически значимо снижались на 50,3 % ($p < 0,01$) в 1й группе и — на 42,0 % ($p < 0,01$) — во 2й. Также существенно снижалась и постимплантационная гибель плодов на 61,9 % ($p > 0,05$) в 1й опытной группе и — на 71,5 % ($p > 0,05$) во 2й опытной группе. При этом средний возраст плодов у забеременевших крыс самок составил 14,7 дней в 1 опытной группе и 17,3 дня — во 2й опытной группе, что соответствовало значениям интактного контроля, тогда как в группе негативного контроля возраст плодов в среднем составил 12,5 дня.

Вывод. Новые магнийсодержащие препараты Магневитол и Стандартизированный раствор бишофита при пероральном введении крысам самкам с экспериментальной гипомагнезиемией положительно влияют на эстральный цикл и повышает их репродуктивную функцию.

Фармако-фМРТ: пилотное исследование Семакса

[1]Лебедева И. С., [1]Паникратова Я. Р., [1]Соколов О. Ю., [2]Куприянов Д. А., [3]Румшиская А. Д., [1]Кост Н. В., [1]Мясоедов Н. Ф.

[1]Научный центр психического здоровья;
[2]ООО Филипс; [3]Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва, Irina.lebedeva@ncpz.ru

Актуальность. Бурное развитие новых высокотехнологичных подходов к оценке структурных и функциональных особенностей головного мозга поставило вопрос о возможности их применения в психофармакологии. Настоящее сообщение представляет данные первого подобного отечественного исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ).

Цель. Определить с помощью фМРТ степень влияния пептидного препарата Семакса на нейрональные сети головного мозга человека.

Материалы и методы. Основная группа включала 14 практически здоровых испытуемых (27 – 59 лет, ср. возраст 43.5 ± 8.5 лет, 7 мужчин, 7 женщин), в контрольную группу входили 10 практически здоровых испытуемых (27 – 55 лет, 45.9 ± 9.9 лет, 4 мужчин, 6 женщин).

МРТ проводили на 3T Philips Ingenia (Голландия). На начальной этапе были получены анатомические T1-изображения (170 срезов, размер воксела 1 × 1 × 1 мм, MPR (TR/TE/FA — 8 мс/4 мс/8°). Обследование методом функциональной МРТ покоя проводили у испытуемых, которые лежали с открытыми глазами в течение 5 минут, затем повторно, с той же длительностью, через 5 (т.е. интервал 5 – 10 минут после введения) и 20 (20 – 25) минут после интраназального введения Семакса 1 % (или плацебо). Была использована последовательность EPI BOLD (TR/TE/FA — 3 с/35 мс/90°), 35 срезов, матрица 128 × 128, размер вокселя 1,8 × 1,8 × 4 мм. Анализ изображений проводили с использованием статистического пакета SPM12 (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/). фМРТ покоя обрабатывались методом выделения независимых компонент с помощью пакета GIFT 3.0a (http://icatb.sourceforge.net). Анализ был проведен для сетей оперативного покоя (DMN), левой регуляторной сети (LECN), зрительной сети. Анализ второго уровня проводили с помощью статистического пакета SPM12. В качестве порога статистической значимости было принято значение $p < 0.001$ на уровне воксела с кластерной поправкой на множественные сравнения FDRc.

Результаты и их обсуждение. Ключевые результаты включали статистически значимое повышение объема рострального (медиальная фронтальная кора) субкомпонента сети DMN и снижение объема рострального (верхняя и средняя лобные извилины) субкомпонента сети LECN в обследовании через 20 – 25 минут (по сравнению с интервалом 5 – 10 минут) только в основной группе. Различий по характеристикам зрительной сети выявлено не было. В интервале 5 – 10 минут наблюдали как сходную (LECN), так и отличающуюся (DMN) в двух группах динамику субкомпонентов этих сетей. Несмотря на пилотный характер работы, можно отметить топографический локус воздействия Семакса в лобных отделах головного мозга и максимальный эффект (в рамках используемого дизайна) через 20 – 25 минут после введения. Интересно, что увеличение лобного субкомпонента сети DMN (ассоциируемой с процессами общей оценки информации о внутренней и внешней среде (Raichle, et al., 2001) ранее было описано при успешном когнитивном тренинге (Patel, et al., 2013; Cao, et al., 2016), также в настоящей работе подтвердились реципрокные взаимосвязи между сетями DMN и LECN (Kei Ng, et al., 2016).

Выводы. Использование фМРТ является перспективных и высокоинформативным подходом к анализу нейробиологических механизмов в психофармакологии.

Влияние семакса на стресс-вызванные нарушения памяти у белых крыс

[2]Левицкая Н. Г., [1]Глазова Н. Ю., [1]Себенцова Е. А., [2]Манченко Д. М., [1]Андреева Л. А., [1]Дергунова Л. В., [1]Лимборская С. А., [1]Мясоедов Н. Ф.

[1]Институт молекулярной генетики РАН;
[2]Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

Известно, что хронический и острый стресс оказывают влияние на поведение, способность к обучению и память животных и человека. Когнитивные нарушения характерны для многих связанных со стрессом психопатологий, таких как депрессия, тревожность и посттравматические стрессовые расстройства, что определяет важность разработки методов, направленных на уменьшение стресс-вызванных нарушений памяти. Ранее было показано, что пептид семакс проявляет анксиолитическую активность в норме и ослабляет негативные последствия хронического непредсказуемого стресса.

Целью данной работы явилось изучение влияния семакса на нарушения памяти, вызванные острым иммобилизационным стрессом у белых крыс.

Материалы и методы. В качестве модели обучения была использована выработка пищедобывательного рефлекса на место в сложном лабиринте, в качестве стрессирующего фактора — эмоциональное соматосерсорное воздействие (иммобилизация животных длительностью 1 час в сочетании с акустическим воздействием). В течение 4-х дней проводили выработку рефлекса, затем из обучившихся животных формировали 4 группы («контроль», «семакс», «стресс-контроль» и «стресс-семакс»). На 5 день крысы групп «стресс-контроль» и «стресс-семакс» подвергались стрессирующему воздействию. Крысы группы «стресс-семакс» и «семакс» за 30 мин до начала стресса получали инъекцию пептида (0,1 мг/кг), «контроль» и «стресс-контроль» — инъекцию растворителя. Через 30 мин после стресса проводили проверку воспроизведения рефлекса аналогично процедуре обучения.

Результаты. В ходе обучения нами было зарегистрировано достоверное увеличение числа выполненных реакций и снижение латентного периода выхода из стартового отсека, времени выполнения реакции и числа ошибок ($F_{3,210} > 20,0$; $p < 0,00001$, ANOVA), что свидетельствует об успешном обуче-

нии животных. Исходные различия между группами крыс отсутствовали ($F_{3,62} < 1{,}00$; $p > 0{,}40$, ANOVA). При проверке воспроизведения рефлекса было зарегистрировано достоверное влияние факторов «стресс» ($F_{1,65} > 26{,}5$; $p < 0{,}0001$) и «семакс» ($F_{1,65} > 4{,}4$; $p < 0{,}04$) на параметры обучения. При этом величина латентного периода, число ошибок и время реакции в группе «стресс» были достоверно выше, чем в группах «контроль» и «семакс» ($p < 0{,}001$). Между группами «контроль» и «семакс» не наблюдалось достоверных различий ($p > 0{,}35$) по всем показателям. В группе «стресс-семакс» все показатели превышали соответствующие значения в группах «контроль» и «семакс» ($p < 0{,}05$), однако были достоверно ниже, чем в группе «стресс» ($p < 0{,}01$).

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о том, что через 30 мин после иммобилизационного стресса длительностью 1 час нарушается воспроизведение ранее выработанного пищедобывательного рефлекса на место в сложном лабиринте. Предварительное введение семакса ослабляет когнитивные нарушения, вызванные однократной иммобилизацией животных. Известно, что стрессогенные воздействия, в том числе и однократный иммобилизационный стресс, приводят к снижению содержания нейротрофического фактора мозга BDNF в гиппокампе. Исследование физиологических эффектов семакса показало, что введение этого пептида стимулирует обучение животных и увеличивает экспрессию BDNF и его высокоаффинных рецепторов TrkB в гиппокампе крысы. Можно предположить, что позитивное действие семакса на стресс-вызванные нарушения памяти определяется его нормализующим влиянием на содержание BDNF в мозге крыс.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (Грант № 16-14-00077).

Коррекция ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу силденафилом в эксперименте

Левкова Е. А., Пересыпкина А. А.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, peresypkina a@bsu.edu.ru

Актуальность. Артериальная гипертензия приводит к возникновению осложнений со стороны так называемых органов-мишеней, в том числе сетчатки. У 63 % больных гипертонической болезнью имеются признаки гипертензивной ангиопатии. Эти изменения ведут к развитию ишемических состояний, которые можно корректировать путем фармакологического прекондиционирования. Одним из наиболее перспективных препаратов, обладающих эффектом фармакологического прекондиционирования и является силденафил. Актуальным является изучение протективных эффектов силденафила на модели ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу.

Цель. Повышение эффективности фармакологической коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу с использованием фармакологического прекондиционирования силденафилом.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Wistar массой 225 – 275 г. Операции и другие манипуляции проводились в условиях общего обезболивания при внутрибрюшинном (в/б) введении раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг. L-NAME (неселективный блокатор NO-синтаз) вводили в дозе 12,5 мг/кг/сут в течение 28 суток в/б ежедневно для моделирования ангиопатии сетчатки на фоне артериальной гипертензии. Силденафил вводили в/б в дозе 0,5 мг/кг за 30 минут до введения L-NAME в нечетные дни эксперимента. Данная доза выбрана нами, исходя из обзора литературных данных. Глибенкламид, блокатор АТФ-чувствительных калиевых каналов, вводили в/ж в дозе 5 мг/кг за 90 мин до введения L-NAME в нечетные дни эксперимента. Для исследования глазного дна применена прямая офтальмоскопия на 29 сутки эксперимента (офтальмоскоп Bx a Neitz, Япония). Для увеличения применяли линзу Osher MaxField 78D модель OI-78M. Измерение уровня микроциркуляции в сетчатке крыс осуществляли методом ЛДФ после исследования глазного дна. Регистрацию осуществляли при помощи программно-аппаратного комплекса Biopac-systems MP-150 и датчика игольчатого типа TSD-144 (США). Из полученных десяти значений в каждой группе выводили среднее, которое вносили в протокол. Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. Межгрупповые различия анализировались параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости.

Результаты и их обсуждение. При офтальмоскопии глазного дна крысы Wistar на фоне коррекции ангиопатии сетчатки силденафилом в дозе 0,5 мг/кг на 29 сутки эксперимента обнаружено: диск зрительного нерва (ДЗН) овальной формы, выделяется на фоне глазного дна бледно — розовым цветом, границы ДЗН четкие, он лежит в плоскости сетчатой оболочки. Наблюдается небольшой ангиоспазм, «феномен перекреста», симптом Салюса-Гунна I. Общий фон слегка бледноватый. Результаты ЛДФ: интактные ($n = 10$) — 743,6 ± 20,9 п.е.; контроль ($n = 10$) — 431,4 ± 13,8 п.е. ($p < 0{,}05$ в сравнении с группой интактных животных). На фоне коррекции патологии силденафилом ($n = 10$) уровень микроциркуляции в сетчатке составил 605,1 ± 19,8 п.е., что достоверно отличается от значения в группе контроля ($p < 0{,}05$). В группе с коррекцией патологии силденафилом, 0,5 мг/кг на фоне введения глибенкламида, 5 мг/кг данный показатель составил 441,4 ± 15,8 п.е. ($p < 0{,}05$ в сравнении с группой интактных животных).

Выводы. Результаты исследований глазного дна и ЛДФ у крыс Wistar при введении глибенкламида подтвердили реализацию протективных эффектов силденафила на модели ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу за счет участия АТФ-зависимых калиевых каналов.

Возможность потенцирования гипоксического прекондиционирования средствами с антигипоксическим действием

Левченкова О. С., Новиков В. Е., Кулагин К. Н.

Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, levchenkova-o@yandex.ru

Поиск оптимального способа прекондиционирования (ПреК) активно ведется как в нашей стране, так и за рубежом. Фармакологическое ПреК не дает столь выраженного протективного эффекта в сравнении с ишемическим или гипоксическим ПреК, но лекарственные средства можно использовать для усиления эффекта ПреК, при этом уменьшая нагрузку физическим фактором.

Цель исследования: изучить возможность потенцирования гипоксического ПреК с помощью амтизола, метапрота, гипоксена, мексидола и кобазола.

Материалы и методы. В опытных группах использовали комбинированное чередующееся применение антигипоксанта и гипобарической гипоксии. В первый, третий и пятый день эксперимента животным соответствующих групп вводили внутрибрюшинно одно из следующих средств: амтизол (25 мг/кг), метапрот (25 мг/кг), мексидол (50 мг/кг), гипоксен (10 мг/кг), кобазол (30 мг/кг). Во второй, четвертый, шестой день моделировали умеренную гипобарическую гипоксию, «поднимая животных на высоту 5000 метров (ГБГ-5000) с экспозицией 60 минут, таким образом чередуя фармакологическое и гипоксическое ПреК. Для оценки эффективности комбинированных способов ПреК через 1 час после их окончания использовали модель острой гипоксии с гиперкапнией (ОГсГк) и острой гипобарической гипоксии (ОГБГ) у мышей (регистрировали продолжительность жизни), а также одномоментную двустороннюю окклюзию общих сонных артерий (ООСА) у крыс (оценивали выживаемость животных и неврологический дефицит спустя сутки после операции). Эффективность комбинированного ПреК сравнивали с гипоксическим ПреК, когда животных трижды через день подвергали ГБГ-5000.

Результаты и их обсуждение. Использование гипоксического ПреК повышало продолжительность жизни мышей на модели ОГсГк, при ОГБГ и ООСА отличия от группы интактного контроля были на уровне статистически значимой тенденции. На модели ОГсГк среди комбинированных способов повышения устойчивости животных к гипоксии наибольшую эффективность продемонстрировало комбинированное ПреК с амтизолом. Комбинация с кобазолом также оказалась эффективной, но несколько уступала комбинации с амтизолом. Результаты в группах с метапротом, мексидолом и гипоксеном статистически не отличались от результатов группы, где использовалось только гипоксическое ПреК. В условиях ОГБГ равную эффектив-

ность продемонстрировала комбинация с амтизолом и комбинация с кобазолом. В группах с использованием метапрота, мексидола и гипоксена не было статистически достоверных различий от результатов группы гипоксического ПреК. На модели ООСА комбинированное ПреК с амтизолом оказывало церебропротекторное действие, увеличивая выживаемость животных после операции и уменьшая неврологический дефицит в сравнении с группой гипоксического ПреК. Комбинация с кобазолом также увеличивала выживаемость крыс в послеоперационном периоде по сравнению с гипоксическим ПреК, но не уменьшала тяжесть неврологического дефицита. Использование метапрота, мексидола, гипоксена и умеренной гипобарической гипоксии в режиме комбинированного ПреК достоверно не изменяло выживаемость крыс после ООСА в сравнении с гипоксическим ПреК.

Выводы. Среди средств с антигипоксическим действием, амтизол показал высокую эффективность для потенцирования гипоксического ПреК на моделях ОГсГк, ОГБГ и ООСА. Комбинированное ПреК со средством на основе кобальта дихлорида (кобазол) было эффективнее в сравнении с гипоксическим ПреК на всех трех моделях гипоксии, однако не улучшало неврологический статус животных. Метапрот, мексидол и гипоксен в выбранных дозах и режиме не усиливали действие гипоксического ПреК.

Оценка антибиотикорезистентности у больных с патологией органов дыхания

Леушина Е. А.

Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, lenalexandrovna@yandex.ru

Актуальность. Антимикробная терапия сыграла решающую роль в лечении инфекционных заболеваний человека в XX веке, так как благодаря использованию антибиотиков существенно уменьшилась смертность людей от инфекции, сократились сроки клинических проявлений заболеваний и число постинфекционных осложнений. Со времени открытия пенициллина в 20-х года были разработаны и синтезированы сотни антимикробных препаратов, десятки из которых в настоящее время доступны для клинического применения. Вместе с тем, использование антибиотиков не оказало существенного влияния на частоту появления и распространения инфекций, на что возлагались большие надежды в первые годы эры антимикробной терапии. Нерациональное применение, а порой, и злоупотребление противомикробными препаратами, способствовало эволюции микроорганизмов с развитием у них различных механизмов устойчивости к действию антибиотиков. Вследствие этого, участились случаи неудач при лечении болезней антибиотиками.

Цель. Провести оценку антибиотикорезистентности у больных с патологией органов дыхания.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, произведен анализ 536 историй болезни терапевтического стационара на базе НУЗ Отделенческая клиническая больница на станции Киров ОАО «РЖД». Из них 73 человека с патологией органов дыхания, получающие антимикробную терапию (13,6 %). Пациентам проводилось микробиологическое исследование отделяемого из нижних отделов дыхательных путей для определения вида микроорганизма и выбора целенаправленной терапии.

Результаты и их обсуждение. В ходе анализа выявлено, что острый бронхит встречался в 26 % случаев, обострение хронического бронхита в 20,5 % случаев, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) I стадии у 5,5 % пациентов, ХОБЛ II стадии у 11 % пациентов, ХОБЛ III стадии в 1,5 % случаев, бронхоэктатическая болезнь выявлена в 2,7 %, пневмония средней степени тяжести у 27,4 % пациентов, пневмония легкой и тяжелой степени тяжести в 2,7 % случаев соответственно. Из антимикробных препаратов применялись: цефалоспорины IV поколения- цефепим в 1,5 % случаев, цефалоспорины III поколения- цефтриаксон в 45 % случаев, цефотаксим у 37 % пациентов, цефалоспорины I поколения- цефазолин в 9,5 % случаев, макролиды- кларитромицин у 27,4 % пациентов, пенициллины- амоксициллин в 4 %, фторхинолоны- левофлоксацин в 8,2 % случаев. Антибиотикорезистентность чаще наблюдалась на пенициллины (амоксициллин) и цефалоспорины I поколения (цефазолин), к остальным медикаментозным препаратам, высеянные микроорганизмы были чувствительны.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что из антимикробной терапии препаратами выбора являлись цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) и макролиды (кларитромицин). Комбинация из этих групп препаратов была наиболее эффективной, для достижения клинической ремиссии заболеваний органов дыхания. Необходимо проводить анализ мокроты на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам, для назначения оптимальной индивидуальной антибиотикотерапии для конкретного больного. Для того, чтобы исключить антибиотикорезистентность нужен способ интерпретационного учета результатов оценки антибиотико-чувствительности, основанный на моделировании генотипа исследуемого микроорганизма с последующей корректировкой данных, получаемых *in vitro*, и выдачей клинически ориентированных рекомендаций по лечению.

Эффективность циклической микронутриентной терапии при нарушениях менструальной функции

Лиманова О. А., Федотова Л. Э.

Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново, ivolga-lim@yandex.ru; lubow. ivanovo@yandex.ru

Терапия нарушений менструального цикла (НМЦ) в большинстве случаев проводится с использованием нестероидных противовоспалительных средств и гормональных препаратов, что нередко сопровождается нежелательными побочными эффектами. Включение в программу терапии и профилактики НМЦ комплекса витаминов и минералов — направление поиска эффективных и безопасных подходов. Одним из таких препаратов является сбалансированный двухфазный витаминно-минеральный комплекс (ВМК) Цикловита®, зарегистрированный в качестве биологической активной добавки и разработанный с учетом циклических изменений женского организма и определенных потребностей микронутриентов в разные фазы менструального цикла (МЦ). 2 состава — Цикловита® 1 и Цикловита® 2 содержат 12 витаминов и 5 минералов, рутин и лютеин в разных соотношениях и предназначены для приема в соответствующие фазы цикла — фолликулярную и лютеиновую.

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности витаминно-минеральной терапии с использованием ВМК Цикловита® у пациенток с НМЦ. Клиническое контролируемое рандомизированное исследование проводилось с участием 44 девушек в возрасте 12 – 17 лет с разными формами НМЦ: нерегулярными менструальными кровотечениями, альгодисменореей и синдромом предменструального напряжения. Участники исследования были распределены в основную группу (прием ВМК Цикловита®, $n = 22$) и контрольную группу (прием витамина Е, $n = 22$). ВМК Цикловита® назначался в соответствии с инструкцией в зависимости от регулярности и фазности МЦ. В группе сравнения витамин Е назначался однократно в постоянной дозе на протяжении всего МЦ. Продолжительность приема ВМК Цикловита®/ витамина Е составила 3 месяца. Дополнительно всем девушкам было рекомендовано рациональное питание, исключение курения, употребление алкоголя, соблюдение светового и звукового режима «день-ночь» для нормализации циркадного ритма. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что прием ВМК Цикловита® на протяжении 3 курсов достоверно способствовал: 1) компенсации клинической симптоматики гиповитаминозов за счет повышения и нормализации исходно сниженного уровня микроэлементов (цинка, меди, селена), витаминов группы В (В1, В2, В6, В12), витаминов-антиоксидантов А, С, Е в плазме крови в соответствующие фазы МЦ; 2) восстановлению регулярному МЦ за счет модуляции уровня таких половых гормонов, как эстрадиол, пролактин, дегидроэпиандростерон; 3) уменьшению клинических проявлений альгодисменореи — частоты возникновения, выраженности и продолжительности болевого синдрома во время менструаций; 4) сокращению частоты клинических проявлений синдрома предменстуального напряжения — раздражительности, сонливости, головной боли, отечности лица, болезненности молочных желез; 5) улучшению психоэмоционального состояния девушек, а также состояния кожи, волос, ногтей. В ходе исследования назначение ВМК Цикловита® характеризовалось благоприятным профилем безопасности, не зарегистрировано ни одного случая диспепсических, аллергических

проявлений и других побочных эффектов. Таким образом, проведенное исследование показало, что курсовое применение двухфазного ВМК Цикловита® эффективно и безопасно в качестве негормонального средства регуляции менструальной функции у женщин репродуктивного возраста.

Применение мемантина для фармакологической коррекции когнитивных нарушений после острого алкогольного отравления

Лисицкий Д. С., Петров А. Н.

Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург, lisitskiydmitriy@gmail.com

Актуальность. Острое воздействие этанола проявляется тормозным влиянием на активность глутамата за счёт угнетения ионных токов. В тоже время хроническое употребление алкоголя, напротив, увеличивает величину ответов, опосредованных рецепторами NMDA-подтипа. Блокатор NMDA-рецепторов мемантин, обладая очень быстрой обратной кинетикой и сильно выраженной зависимостью эффектов от мембранного потенциала, уже длительное время используется в терапии пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями.

Цель. Изучение возможности коррекции нарушений когнитивных функций с помощью мемантина у животных, перенёсших тяжёлую форму острой алкогольной интоксикации на фоне хронической алкоголизации.

Материалы и методы. В работе использовали 80 аутбредных крыс-самцов массой тела 180 – 220 г. (Рапполово, Ленинградская область). Острая алкогольная интоксикация (ОАИ) моделировалась внутрибрюшным введением 33 % раствора этанола в дозе равной 0,8ЛД$_{50}$. Предварительная хроническая алкоголизация животных проводилась в течение 1 месяца путём ежедневного внутрижелудочного введения 40 % раствора этанола в дозе 5 г/кг (2 недели) и 7 мг/кг (2 недели). Мемантин вводили в дозе 10 мг/кг (через 12 часов после введения этанола, затем ежедневно в течение 7 дней, далее — 3 раза в неделю). Через сутки и далее в течение 2-х месяцев наблюдения у животных еженедельно оценивали состояние когнитивных функций по методу «условная реакция активного избегания плавания» (УРАИ) с предварительным обучением в течение 1 недели. Полученные данные обрабатывали в программе Statistica 6.0 (критерий Вилкоксона-Манна – Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. У интактных животных в тесте УРАИ отмечалось постепенное сокращение общего времени плавания в ходе обучения, величина которого сохранялась на протяжении всего периода дальнейшего наблюдении, что свидетельствовало о формировании навыка избегания аверсивного стимула путём нахождения стержня. Хроническое введение этанола на протяжении 1 месяца увеличивало показатель общего времени плавания в 2 раза, а при введении 0,8ЛД$_{50}$ этанола на фоне хронической алкоголизации этот показатель увеличивался в первые сутки в 15 раз по сравнению с группой интактных животных. Затем в течение 2-х месяцев показатель находился в пределах 5-кратного увеличения по сравнению с группой интактных животных. Увеличение продолжительности плавания являлось показателем ухудшения памяти и обучения животных.

При курсовом введении мемантина после ОАИ на фоне хронической алкоголизации общее время плавания сокращалось на 50 % по сравнению с группой животных без лечения в течение первых трёх суток, затем к 9-м суткам показатель времени плавания снижался до значений группы хронически алкоголизированных животных. Дальнейшее введение мемантина приводило к постепенному укорочению времени плавания и нормализации этого показателя до уровня интактных животных.

Выводы. Курсовое введение мемантина после ОАИ у животных с предварительной алкоголизацией приводило к восстановлению нарушенных когнитивных функций в течение 3-х суток, к полному устранению вызванных острым введением этанола когнитивных нарушений к 9-м суткам. Эти результаты свидетельствуют о нормализующем влиянии мемантина на нарушенные под влиянием этанола процессы фиксации и консолидации следа памяти. Положительный эффект мемантина в данном тесте можно объяснить тем, что вследствие блокады NMDA-рецепторов, корригируются отрицательные последствия хронической алкоголизации, вносящие свой вклад в нарушение процессов памяти, вызванные токсической дозой этанола.

Биотрансформация и фармакокинетика соединения ГМЛ-1

Литвин А. А., Новицкий А. А., Жердев В. П., Бочков П. О., Шевченко Р. В., Грибакина О. Г.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, zherdevpharm@mail.ru

Актуальность. Одной из задач современной психофармакологии является создание лекарственных средств, относящихся к лигандам транслокаторного белка (TSPO), обладающих анксиолитической активностью, нетоксичных и без побочных эффектов. В ряду синтезированных в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» оригинальных производных пирроло[1, 2-*a*]пиразина, лигандов 18 кДа TSPO выявлено соединение *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1, 2-*a*]пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-1), обладающее, при высокой аффинности к TSPO, выраженной анксиолитической активностью.

Цель. Изучение процессов всасывания, распределения, биотрансформации и экскреции соединения ГМЛ-1 в эксперименте на крысах.

Методы исследования. Для количественной оценки концентраций ГМЛ-1 и его возможных метаболитов в биоматериале (плазма крови, моча, кал, гомогенаты органов и тканей) использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты и их обсуждение. Тестируемое вещество вводили крысам внутрижелудочно и внутривенно в дозах 10,0 мг/кг и 5,0 мг/кг, соответственно. После однократного внутрижелудочного введения исследуемое вещество в организме крыс определяется на протяжении 12 ч. Учитывая, что период полуэлиминации составил 2,3 ч ГМЛ-1 можно отнести к группе «долгоживущих» лекарственных веществ. Абсолютная биодоступность соединения ГМЛ-1 у крыс составила 21,5 %. Показано, что тканевая доступность ГМЛ-1 в хорошо васкуляризированных органах (печень, почки, селезенка) значительно выше, чем в скелетной мускулатуре крыс. В органе-мишени — мозге данный показатель составил 0,35. На основании масс-спектрометрических исследований в плазме крови крыс помимо исходного соединения (m/z = 342,4) обнаружены молекулярные ионы с m/z = 328,4, 356,3 и 358,4, что, вероятно, соответствует деметилированному, метилированному и гидроксилированному метаболитам. После однократного внутрижелудочного введения ГМЛ-1 крысам в дозе 10,0 мг/кг в суточной моче и кале исходное вещество обнаружено в количестве 0,08 % и 0,39 % от введенной дозы. Фармакокинетика ГМЛ-1 линейна в диапазоне доз 10,0 – 50,0 мг/кг.

Выводы. На крысах изучена фармакокинетика и биотрансформация соединения ГМЛ-1 после различных способов введения и доз. Показана перспективность разработки пероральной лекарственной формы.

Влияние соединения РУ-1205 в разных дозах на поведенческие эффекты, вызываемые фармакологическими нейромедиаторными анализаторами

Литвинов Р. А., Елисеева Н. В., Гречко О. Ю.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, litvinov.volggmu@mail.ru

Актуальность. Изучение влияния новых нейротропных веществ на активность нейромедиаторных систем ЦНС — важный этап их фармакологического дизайна. По данным Chavkin Ch., Lemos, J. C. и др., активация каппа-опиоидных рецепторов (КОР) влечет характерные изменения нейромедиации. Модуляция нейромедиаций на разных уровнях организации ЦНС способна отражаться в изменении поведенческой активности и появлении неврологических реакций.

Цель. Изучение влияния соединения РУ-1205 (1, 10, 100 мг/кг) на поведенческие и неврологические эффекты фармакологических анализаторов ЦНС амфетамина, 5-ГТФ, пикротоксина.

Материалы и методы. Объект исследования: новое соединение с каппа-опиоидной активностью, РУ-1205 (фармацевтическая субстанция, НИИ ФОХ ЮФУ). Методы исследования — модели выявления влияния вещества на эффекты фармакологических анализаторов ЦНС с регистрацией по поведенческим и неврологическим параметрам: амфетамин — локомоторная активность (актометр UgoBasile), 5-ГТФ — стереотипные встряхивания головы, пикротоксин — латентный период судорог. Методические протоколы исследований содержатся в Рекомендациях к проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А. Н. Миронова (2012). Лабораторные животные: белые беспородные мыши самцы (вес 20 – 25 г, возраст 15 – 20 недель, питомник ФГУП ПЛЖ «Рапполово» РАМН). Нормативно-правовая база: Директива Европарламента и Совета ЕС по охране лабораторных животных от 22.09.2010; Лицензия на работу с наркотическими, веществами ЛО-34-04-000022 от 12.10.2012. Статистический анализ: критерий Краскела-Уоллиса, пост-тест Данна, критерий ANOVA, пост-тест Туке, $p < 0.05$.

Результаты. Соединение РУ-1205 в дозе 1 мг/кг вызывало угнетение гиперлокомоции, вызванной амфетамином — 10 %; в дозе 10 мг/кг — угнетение гиперлокомоции, вызванной амфетамином — 65 %, снижение количества стереотипных встряхиваний головой, вызванных 5-ГТФ — 39 %, увеличение латентного периода развития судорог, вызванных пикротоксином — 29 %; в дозе 100 мг/кг — угнетение гиперлокомоции, вызванной амфетамином — 79,7 %, снижение количества стереотипных встряхиваний головой, вызванных 5-гидрокситриптофаном — 75,0 %, и полное предотвращение развития судорожной активности. Вещество РУ-1205 подавляло эффекты моноаминергических нейроактиваторов и снимало эффекты блокады $ГАМК_A$-комплекса. Представленный характер воздействия характерен для агонистов каппа-опиоидного рецептора. Отмечено дозозависимое подавление активности моноаминергических активаторов (5-гидрокситриптофан, лефодопа, амфетамин), и активация тормозных влияний, возможно, ассоциированных с $ГАМК_A$ ионофор-рецепторным комплексом. Подавление активности фармакологических нейроанализаторов веществом РУ-1205 в максимальной изученной дозы, вероятно, опосредовано неспецифическим угнетением ЦНС.

Выводы. Для дозы 1 мг/кг соединения РУ-1205 установлено умеренное подавление амфетаминовой гиперлокомоции и увеличение латентного периода пикротоксиновых судорог; для дозы 10 мг/кг — выраженное угнетение амфетаминовой гиперлокомоции, пикротоксиновых судорог, 5-ГТФ-зависимых встряхиваний головой; для дозы 100 мг/кг отмечено значительное угнетение всех стереотипных эффектов фармакологических нейроанализаторов, что, вероятно, вызвано неспецифическим угнетением ЦНС.

Проблемы рассогласования циркадианных ритмов. Фармакологическая коррекция нарушений

Литвинова С. А., Воронина Т. А., Калинина Т. С., Иванова Е. А., Капица И. Г., Неробкова Л. Н.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, zakusovpharm@mail.ru

Известно, что организм человека, как единое целое, может существовать только при определенном соотношении разных колебательных процессов в клетках, тканях, органах и функциональных системах и их синхронизации с условиями окружающей среды.

Целью исследования явилось изучение влияния рассогласования суточных фаз (десинхронизации, ДС) на умственную и физическую работоспособность животных и исследование влияния препаратов на нарушенное при ДС поведение.

Установлено, что проведение ДС по типу Jet lag вызывала нарушения циркадианной двигательной активности («Running Wheel» Campden instruments, UK), регистрируемой по падению интенсивности двигательной активности в 4 раза и появление ее в светлую фазу суток, что согласуется с данными других исследователей (Casiraghi LP, 2012; Tracey Karen B. 2013; Yan L., 2011). В поведенческих тестах на животных ДС сопровождался эмоциональным напряжением, тревогой, развитием гиперактивности и стереотипии («Открытое поле»), появлением моторного дефицита (тест «Rota Rod») и ухудшением обучения двигательному навыку, изменением физической работоспособности (тест плавание с нагрузкой), появлением агрессивной реакции, нарушением цикла-сна бодрствования (ЭЭГ регистрация, «Нейро-КМ»). Когнитивный дефицит наблюдался по нарушению пространственного исследования Y-образного лабиринта, и замедлению обучения в камере Скиннера (Lafayette Insruments Co, США). В тесте экстраполяционного избавления по Хендерсону ДС вызывал увеличение латентного времени подныривания на 60,1 % относительно показателей животных с суточной нормой. При этом, ДС не нарушал воспроизведение сформированной ранее в процессе длительного обучения оперантной условнорефлекторной деятельности крыс в установке «5/9 норок» (Campden instruments, UK). Нарушения поведения в тестах сопровождались изменениями работы дофаминергической системы (ВЭЖХ/ЕД). ДС вызывал увеличение содержания дофамина и его метаболитов — ДОФУК, ГВК и 3-МТ в дорзальном стриатуме, что согласуется с литературными данными о флуктуации дофамина в стриатуме в ответ на импульс света и о связи мезолимбической системы с clock генами (Per1 и Per2) (CastacedaTR, 2003; ImbesiM, 2009; HoodS, 2010). Афобазол (10 мг/кг) нормализовал исследовательскую активность в поведенческой задаче, ассоциированной со страхом и увеличивал физическую работоспособность в тесте плавания с нагрузкой, но не восстанавливал нарушенные ритмы циркадианной двигательной активности и не корректировал тревожное поведение животных. Ладастен (10 мг/кг) восстанавливал физическую работоспособность в тестах Rota Rod и плавания с нагрузкой, но не изменял нарушенные ритмы циркадианной двигательной активности и не устранял тревожность животных с ДС. Мелатонин (10 мг/кг) восстанавливал нарушенный циркадианный цикл свет-темнота у крыс в установке «Running Wheel», но не устранял нарушения памяти в когнитивных задачах.

Таким образом, нарушение ритма циркадианной двигательной активности у животных, подвергнутых процедуре форсированного ДС, появляется раньше, чем нарушения обучения и памяти. Когнитивный дефицит, наблюдаемый по нарушению пространственного исследования Y-образного лабиринта и замедлению обучения в камере Скиннера у крыс, проявляется при условии, не менее чем 8-и кратного сдвига суточных фаз. ДС (по типу Jet lag) нарушает оперантную деятельность и обучение крыс новому оперантному навыку в камере Скиннера, но не нарушает воспроизведение стабильной, сформированной ранее в процессе длительного обучения, оперантной условнорефлекторной деятельности крыс в установке «5/9 норок». Афобазол и ладастен имеют перспективу для дальнейшего исследования в качестве выбора препаратов фармакологической коррекции симптомов Jet lag-синдрома.

Синтез и антиаритмическая активность N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(аминоалкил) амидов нитробензойных кислот

Лихошерстов А. М., Крыжановский С. А., Столярук В. Н., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Мокров Г. В., Гудашева Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, g.mokrov@gmail.com

Актуальность. Проблема профилактики и лечения злокачественных нарушений сердечного ритма и, как следствие этого, снижения риска возникновения внезапной сердечной смерти, является одной из наиболее актуальных задач, стоящих перед современной кардиофармакологией. Полагают, что для этой цели наиболее перспективным является использование лекарственных средств — антиаритмиков III класса по классификации VaughanWilliams, обладающих способностью увеличивать рефрактерный период кардио-миоцитов путем блокады трансмембранных потенциалзависимых K^+ каналов, встроенных в клеточную мембрану кардиомиоцитов предсердий и желудочков [E. N. Prystowsky, 2012]. Однако классическим представителям антиаритмиков III класса, таким как амиодарон и соталол, присущ широкий спектр побочных эффектов, в том числе и аритмогенность [D. M. Johnson, 2012], что обуславливает необходимость поиска новых оригинальных препаратов данного типа.

Целью работы явилось получение и изучение антиаритмической активности новой группы соединений — производных N – [2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω-аминоалкил)амидов нитробензойных кислот.

Материалы и методы. Производные N – [2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω-аминоалкил)амидов нитробензойных

кислот были синтезированы из 2-галоген-N-(1-адамантил)ацетамидов, аминоалкиламинов и нитробензоилхлоридов. Для оценки антиаритмической активности использовалась хлорид-бариевая модель аритмии и модель электрической фибрилляции желудочков сердца, стандартные для поиска антиаритмических лекарственных средств III класса.

Результаты и их обсуждение. Для создания новых соединений нами была использована структура кардиоциклида (гидрохлорид N-[2-(дициклогексиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил-4-нитробензолкарбоксамида) — препарата, ранее развивавшегося в НИИ фармакологии в качестве антиаритмика III класса, но не прошедшее цикл доклинических исследований из-за флеботоксического действия. В результате нами было получено соединение АЛ-808 (гидрохлорид N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-[3-(диэтиламино)пропил)]-4-бензолкарбоксамида), отличающееся от кардиоциклида строением ацильного фармакофора. АЛ-808 проявило антиаритмическую активность в используемых моделях в дозе 2 мг/кг (в/в). АЛ-808 обладало низкой острой токсичностью (LD_{50} = 119 мг/кг) и не имело флеботоксического действия. Для оценки связи «структура-активность» нами был получен ряд других N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(аминоалкил)-амидов нитробензойных кислот. Установлено, что изменение строения аминоалкильного фрагмента, положения нитро-группы в бензольном кольце и длины алкильного спейсера приводит к уменьшению или исчезновению активности соединений.

Выводы. Получено соединение АЛ-808, обладающее антиаритмической активностью в дозе 2 мг/кг (в/в). Данное соединение является перспективным для дальнейшего развития в качестве потенциального лекарственного средства для лечения аритмий.

Биологическое моделирование и разработка способа скрининга отбеливателей кровоподтеков

Ловцова Л. В., Ураков А. Л., Гуревич К. Г., Сорокина Ю. А., Баймурзин Д. Ю.

Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, lovcovalubov@mail.ru

Актуальность. Отбеливатели кровоподтеков официально не признаны, как группа фармакологических средств не только в фармакологии, но и в фармации. В то же время, в судебной медицине наличие кровоподтеков на теле пациентов и пострадавших признается как неоспоримое доказательство ушиба мягких тканей твердым тупым предметом. Недостаточное внимание к указанным проблемам тормозит поиск эффективных средств, отбеливающих кожу и слизистые оболочки в области свежих и старых кровоподтеков.

Цель. С целью оптимизации поставленной задачи разработана соответствующая биологическая модель, обеспечивающая скрининг отбеливателей кровоподтеков.

Материалы и методы. Биологическая активность тестируемых средств исследовалась в лабораторных условиях при температуре +24 – +26 °С при введении в кожу жизнеспособного изолированного (размером 20 × 15 см) сегмента передней брюшной стенки свиньи после искусственного создания в ней кровоподтеков путем инъекционного введения в кожу свиной венозной крови. Часть порции крови насыщали кислородом с помощью раствора 0,05 – 0,29 % перекиси водорода. Затем проводили внутритканевое инъекционное введение в кожу по 0,5 мл крови, отдельно насыщенной и ненасыщенной кислородом, с интервалом времени, обеспечивающим стабилизацию размеров кровоподтека, созданного предыдущей инъекцией. После этого регистрировали время создания кровоподтеков, их количество и место расположения.

Результаты и их обсуждение. Перед введением изучаемых средств сегмент передней брюшной стенки освещали кожу непрерывно потоком равномерного рассеянного естественного света, фиксировали исследуемую поверхность в выбранном положении, устанавливают видеокамеру с функцией непрерывной цветной киносъемки в положении, обеспечивающем визуализацию и съемку всей площади кожи. Проводили непрерывную киносъемку динамики цвета кожи в области синяков одновременно с введением первого изучаемого средства. При этом в каждый кровоподтек вводили только одно испытуемое средство. Каждое средство вводили в выбранной терапевтической дозе однократно. Затем фиксировали моменты введения и моменты достижения полного обесцвечивания кожи в области каждого кровоподтека.

Выводы. Предложенный способ повышает эффективность, скорость, точность, безопасность и расширяет сферу применения за счет быстрого искусственного создания нескольких десятков стандартных кровоподтеков и быстрого получения информации о динамике цвета кожи в области каждого из них после введения нескольких испытуемых соединений различными технологиями практически в разы. В частности, способ обеспечивает быстрый скрининг соединений при однократном введении их в область синих и красных, свежих и старых кровоподтеков в условиях отсутствия ушиба мягких тканей и их локального воспаления.

Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора ГТС-201 обладает нейропротекторной активностью и селективно активирует MAPK/ERK сигнальный путь

Логвинов И. О., Тарасюк А. В., Круглов С. В., Антипов П. И., Антипова Т. А., Гудашева Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, logvinov@academpharm.ru

Актуальность. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) регулирует развитие и выживаемость нейронов, синаптическую пластичность, нейрогенез и другие важные функции центральной нервной системы. Биологическая активность BDNF осуществляется через рецепторы TrkB. Связывание нейротрофинов со специфическим тирозинкиназным рецептором приводит к активации ряда сигнальных путей, включая фосфатидилинозитол-3-киназный (PI3K/Akt) и митогенактивируемый протеинкиназный (MAPK/Erk). Первый из них связан преимущественно с нейропротекторными эффектами нейротрофина, второй в меньшей степени вовлечен в нейропротекцию, но играет ключевую роль в механизмах нейрогенеза и нейропластичности. Ранее нами была высказана гипотеза, что отдельные петлеобразные структуры нейротрофинов ответственны за разные биологические эффекты, и для её подтверждения были получены димерные дипептидные миметики 1-й и 4-й петель BDNF. Миметик 1-й петли BDNF — ГСБ-214 — селективно активировал PI3K/Akt, тогда как миметик 4-й петли BDNF, ГСБ-106, активировал оба сигнальных пути. Дипептиды ГСБ-106 и ГСБ-214 проявляли нейропротекторное действие на модели оксидативного стресса в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22. На основе структуры бета-изгиба 2-й петли BDNF создан дипептидный димерный миметик — гексаметилендиамид бис-(N-гексаноил-L-серил-L-лизина) — ГТС-201.

Цель работы состояла в выявлении нейропротекторных свойств данного пептида на модели оксидативного стресса и изучении его влияния на активацию специфического рецептора BDNF — Trk-B, а также его основных потсрецепторных сигнальных путей PI3K/Akt — и MAPK/Erk.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22. Оксидативный стресс моделировали путем внесения в клеточную среду раствора H_2O_2 в конечной концентрации 1,5 мМ. ГТС-201 вносили за 24 часа до повреждения клеток в конечных концентрациях 10^{-5} – 10^{-8} М. Жизнеспособность клеток определяли с помощью МТТ-теста при длине волны 600 нм. Влияние ГТС-201 на процесс активации Trk-B, Akt- и Erk1/2-киназ определяли методом Вестерн-блот анализа с использованием специфических антител к фосфорилированным и нефосфорилированным формам этих белков. В качестве положительного контроля использовали BDNF в конечной концентрации 50 нг/мл. Клетки лизировали через 30 с, 5 мин, 15 мин, 30 мин и 60 мин после инкубации с ГТС-201 или BDNF.

Результаты и их обсуждения. На модели оксидативного стресса ГТС-201 проявлял нейропротекторный эффект во всех исследуемых концентрациях. Наиболее эффективной оказалась конечная концентрация 10^{-7} М, после которой наблюдалось убывание эффекта. Эта концентрация была отобрана для экспериментов по изучению влияния ГТС-201 на фофорилирование Trk-B, Akt- и Erk1/2-киназ. Нами показано, что ГТС-201 (10^{-7} М) вызывал статистически достоверное увеличение фосфорилирования TrkB через 30 с и 30 мин и Erk-киназ через 30 с и 5 мин после внесения в инкубационную среду. Активации Akt-киназ при внесении в культуральную среду ГТС-201

зарегистрировано не было ни в одном из исследуемых диапазонах времени. В случае BDNF увеличение содержание фосфорилированных форм Trk-B, Akt- и Erk-киназ наблюдалось через 60 мин. Таким образом, нейропротекторное действие ГТС-201 может быть обусловлено активацией TrkB рецептора и Erk-киназ.

Выводы. 1. На модели оксидативного стресса в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22 выявлено нейропротекторное действие ГТС-201. 2. Установлено, что миметик 2-й петли BDNF ГТС-201 активирует специфический рецептор TrkB и MAPK/Erk-киназный путь, но не влияет на сигнальный путь PI3K/Akt.

Инновационное анальгетическое средство на основе гексаазоизовюрцитана

[1]Лопатина К. А., [1]Нестерова Ю. В., [1]Поветьева Т. Н., [1]Сысолятин С. В., [2]Кулагина Д. А., [1]Суслов Н. И., 1Жданов В. В., [1]Крылова С. Г.

[1]*НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск;*
[2]*Институт проблем химико-энергетических технологий СО РАН, Бийск*

Актуальность. Потребность в разрешенных для использования сильнодействующих анальгетиках в нашей стране обеспечивается менее чем на 20 %, что резко снижает возможность оказания необходимой помощи. Актуальной задачей промышленности РФ является импортозамещение наиболее востребованной населением промышленной продукции. Применительно к фармацевтической промышленности и, в частности, к проблеме выбора и внедрения анальгетиков, задача импортозамещения может быть частично решена путем разработки и выпуска фармпрепаратов на основе сильнодействующих ненаркотических субстанций, наиболее актуальных для лечения потенциально трудоспособных пациентов.

Целью настоящего исследования стало изучение анальгетической активности нового, синтезированного на основе производных 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло [5, 5,0,0$^{3,\,11}$,0$^{5,\,9}$]додекана, средства на моделях болевой реакции у животных.

Материалы и методы. Анальгетические свойства были подтверждены в термическом ноцицептивном тесте «Горячая пластина» и на модели исследования острой висцеральной и соматически глубокой боли «Уксусные корчи». Через 1 ч после последнего введения препарата проводили исследование с помощью прибора HOTPLATE ANALGESIA METER (Columbus Instruments, USA). Крыс помещали на пластину, нагретую до 54,0 ± 0,5 °C, регистрировали латентное время болевой реакции — при достижении порога болевой чувствительности со стороны животного наблюдали двигательные реакции беспокойства: одергивание лап, облизывание подушечек лап и подпрыгивание. Специфическую болевую реакцию — «корчи» вызывали внутрибрюшинным введением 0,75 % раствора уксусной кислоты мышам в дозе 0,1 мл/10 г массы тела. В день индукции «уксусных корчей» введение препарата производили за 1 ч до инъекции раствора уксусной кислоты. Регистрировали латентное время — до развития болевой реакции и выраженность болевой реакции по количеству корчей.

Результаты и обсуждения. На модели перитовисцеральной боли у мышей эффективность тиовюрцина (47,1 – 59,9 % угнетения болевой чувствительности) превышала активность референс препарата — диклофенака натрия (33,6 %). В термическом тесте «Горячая пластина» анальгетическая активность тиовюрцина составила 31,7 – 77,8 %. Высокая анальгетическая активность тиовюрцина (31,7 – 77,8 %) в термическом тесте «Горячая пластина» обусловлена, скорее всего, блокадой активации TRPV1-неселективного катионного канала, который экспрессируется в ответ на термический стимул (>43 °C) в данной модельной ситуации.

Выводы. Новое средство, синтезированное на основе 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5, 5,0,0$^{3,\,11}$,0$^{5,\,9}$]додекана оказывает выраженное анальгетическое действие у животных и реализуется, по всей видимости, за счет ингибирующего влияния на периферические и центральные механизмы развития и поддержания соматогенного болевого синдрома.

Эндотелио- и кардиопротективные эффекты антиоксидантов производных коричных кислот

Лукьянова Ю. С., Покровский М. В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, j.s.kuznetsova@yandex.ru

Поиск и создание новых эффективных биологически активных соединений, отличающихся низкой токсичностью и минимальным проявлением нежелательных побочных явлений, является актуальной задачей здравоохранения и, в частности, фармации.

Изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний привело к пониманию концепции о нем как о мишени для профилактики и лечения данных патологий.

В настоящее время не вызывает сомнения ведущая роль оксидативного стресса в возникновении и поддержании воспаления эндотелия сосудов. Однако среди многочисленных работ, посвященных исследованиям антиоксидантной активности фенольных соединений, имеются лишь единичные сведения об антиоксидантной активности производных коричной кислоты (Захарова Н. А., Богданов Г. Н., Запрометов М. Н., 1972; Kikuzaki H., Nakatani N.).

Высокое противовоспалительное, иммунодепрессивное и цитостатическое действие некоторых производных коричной кислоты связывают с ингибированием активности липоксигеназы, участвующей в процессах ПОЛ, и гемолизина (Yue C., Li Z., 1987; Симонян А. В., 2005).

Учитывая актуальность проблемы лечения заболеваний, связанных с нарушением перекисного окисления липидов биомембран (воспалительные процессы, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и другие), а также широкий спектр фармакологической активности производных коричной кислоты, актуальным научным направлением является поиск эффективных низкотоксичных антиоксидантов новой генерации среди соединений данного ряда (Симонян А. В., 1992).

Цель: повышение эффективности эндотелио- и кардиопротекции при различных моделях эндотелиальной дисфункции с использованием антиоксидантов производных коричных кислот.

Материалы (объекты) исследования. Сердечно-сосудистая система крыс линии Вистар в условиях моделирования эндотелиальной дисфункции. (n = 450). Методы исследования. В работе использован комплекс физиологических, биохимических, инструментальных и патоморфологических исследований: — моделирование эндотелиальной дисфункции; — гистологическое исследование миокарда; — витальная микроскопия; — Fe^3 ± тромбоз брыжеечных артерий; — комплекс нагрузочных сердечных проб (нагрузка объёмом, адренореактивность, нагрузка сопротивлением, апное) (М. В. Покровский и соавт., 2000); — оценка эндотелийзависимых и эндотелийнезависимых реакций у наркотизированных крыс (М. В. Покровский и соавт., 2006); — исследование маркеров активности воспаления (С-реактивного белка, фибриногена, фактор некроза опухоли-α);

В результате проведен скрининг биологической активности и острой токсичности из ряда синтезированных производных коричных кислот в эксперименте с использованием функциональных проб, биохимических маркеров и результатов морфологических исследований. Изучено эндотелио-, кардиопротективное действие и дозозависимый эффект наиболее биологически активного и низкотоксичного препарата из исследуемого ряда производных коричных кислот на модели эндотелиальной дисфункции. Сформировано представление о возможности применения изучаемых препаратов для фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции и кардиопротекции, как препаратов группы антиоксидантов, что позволит в будущем рекомендовать дальнейшие клинические исследования.

Прополис в лечении неалкогольного стеатогепатита

Магомедова З. Ш., Маммаев С. Н., Омаров Ш. М.

Дагестанский Государственный Медицинский Университет, Махачкала, dagmed far@mail.ru

Актуальность. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — одна из форм неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая морфологически характеризуется как стеа-

тозом, так и воспалением печени с повреждением гепатоцитов с наличием или отсутствием фиброза. Частота НАЖБП варьирует от 20 % до 30 % в зависимости от метода исследования и изучаемой популяции, НАСГ выявляют у 3 – 5 %. Диагностические критерии НАЖБП включают наличие стеатоза печени по данным визуализационных методов исследования (УЗИ, КТ) или гистологической картины и исключение других причин (в первую очередь алкоголя), приводящих к стеатозу печени. Пункционная биопсия является «золотым стандартом» для диагностики НАСГ и степени выраженности фиброза. Однако, в связи с известными ограничениями, ее проведение рекомендуется при высокой вероятности НАСГ и поздних стадий фиброза. В клинической практике можно ориентироваться на предикторы НАСГ, к которым относятся критерии метаболического синдрома, повышение трансаминаз, возраст старше 50 лет. Прогноз заболевания определяется степенью и интенсивностью. Для его оценки могут использоваться неинвазивные методы, в частности индекс фиброза по шкале Боначинни (ИФ). Собственные данные, полученные при сопоставлении результатов пункционной биопсии печени и ИФ, свидетельствуют о высокой чувствительности последнего. Простота и доступность ИФ позволяют широко использовать его для оценки результатов лечения больных с диффузными заболеваниями печени.

Цель исследования — оценить динамику фиброза печени и клиническую эффективность прополиса в лечении больных НАСГ

Материал и методы исследования. К исследованию было принято 30 больных НАСГ (мужчин — 20, женщин — 10, средний возраст 52,3 ± 2,3 г). У всех пациентов отмечалась та или иная степень ожирения, средний индекс массы тела составил 32,6 ± 2,5 кг/м^2.

Диагноз НАСГ устанавливали на основании данных УЗИ печени, повышения уровня трансаминаз и наличия метаболического синдрома. Вирусное поражение исключали путем определения маркеров гепатита В и С.

Изучали клинические симптомы, биохимические, ультразвуковые показатели и индекс массы тела (ИМТ) до и после лечения.

Монотерапию препаратом прополиса 30 больным проводили в течении 3 месяцев, из них у 10 — лечение продолжали в течение еще 3 месяцев. Контроль ИФ, биохимических показателей проводился до лечения, через 3 и 6 месяцев терапии.

Статистичекая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 6 (Statsoft, США) с применением параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (критерий Вилкоксона) методов статистического анализа. За статистически значимые принимали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования. Клиническая картина НАСГ характеризовалась наличием периодически возникающей тяжести после еды у 12 (40 %) больных, дискомфорта в правом подреберье — у 9 (30 %), слабости — 9 (30 %). Следует отметить, что интенсивность симптомов была невелика. До лечения ИФ составлял в среднем 3,4 ± 0,2 балла, через 3 месяца лечения наблюдали достоверное снижение до 2,4 ± 0,2 баллов (критерий Вилкоксона; $p < 0,05$). Контроль ИФ, биохимических показателей проводился до лечения, через 3 и 6 месяцев терапии.

Электронно-лучевое пегилирование как способ улучшения фармакокинетичесгих свойств белковых молекул

Мадонов П. Г., Киншт Д. Н., Мишенина С. В., Ершов К. И.

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, pmadonov@yandex.ru

Большинство лекарственных препаратов белковой природы в клинической практике применяются преимущественно парентерально в виду их низкой биодоступности при энтеральном приёме. Такими препаратами являются гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминидаза (ГЭБНА). Их фармакологические свойства хорошо изучены. В настоящий момент лекарственные препараты Г-КСФ и ГЭБНА широко представлены на рынке и все они имеют инъекционный способ введения. Наряду с выраженными положительными свойствами, Г-КСФ и ГЭБНА обладают рядом нежелательных побочных эффектов. Для их устранения эффективно использовать модификации биологически активных веществ путем их соединения с низкомолекулярными носителями. Синтезированы принципиально новые фармакологические композиции Г-КСФ и ГЭБНА с полиэтиленгликолем (ПЭГ) — ПЭГ-Г-КСФ и ПЭГ-ГЭБНА для создания наиболее комплаентных для пациента лекарственных форм и исследованы их фармакологические свойства. Для этих целей была использована технология электронно-лучевого пегилирования, принципиально отличающаяся от химического.

Цель исследования — изучить фармакокинетику ПЭГ-Г-КСФ и ПЭГ-ГЭБНА при различных путях введения препаратов.

Материалы и методы. ПЭГ-Г-КСФ и ПЭГ-ГЭБНА синтезированы посредством воздействия потока ускоренных электронов с энергией 2,5 МэВ, поглощенной дозой от 2 до 10 кГр и скоростью набора дозы 1,65 кГр/час. Факт образования принципиально новых веществ — конъюгата ПЭГ-Г-КСФ и ПЭГ-ГЭБНА, был установлен с помощью метода SEC-HPLC-хроматографии и SDS-ПААГ электрофореза. Фармакокинетика ПЭГ-Г-КСФ исследована на 160 мышах. Препарат вводили однократно внутривенно, подкожно, внутрижелудочно и ректально в дозировке 100 мкг/кг. Пробы крови отбирали методом декапитации через 0,17; 0,5; 1; 3; 5; 7, 12 и 24 ч после введения. Фармакокинетика ПЭГ-ГЭБНА исследована на 150 мышах. Расчет фармакокинетических параметров проводили модельно независимым методом статистических моментов с помощью программного обеспечения M-Ind.

Результаты исследования и их обсуждение. Биодоступность (F) ПЭГ-Г-КСФ при подкожном использовании препарата — 79,5 %. При пероральном введении F составляет 4,3 %, что значительно превышает биодоступность нативных белков (1 – 1,5 %). При ректальном введении F — 32,1 %. Полученные данные однозначно свидетельствуют о перспективности энтерального способа назначения ПЭГ-Г-КСФ, альтернативного парентеральному применению. Биодоступность ПЭГ-ГЭБНА при пероральном введении 47,2 %. Максимальные концентрации препарата (T_{max}) при в плазме крови при пероральном введении достигаются к 2 ч, что указывает на достаточно быстрое всасывание препарата через эпителий желудочно-кишечного тракта с высокой биодоступностью. Биодоступность ПЭГ-ИФН α-2b при внутрижелудочном введении 29,68 %.

Выводы. Электронно-лучевое пегилирование белковых молекул позволяет создавать лекарственные препараты, способные оказывать фармакологический эффект при энтеральных способах введения, что существенно повысит их комплаентность и позволит широко использовать в педиатрической практике. Лечение больных НАСГ препаратом прополиса в течение 3 месяцев приводит к снижению индекса фиброза печени независимо от динамики массы тела, сопровождается снижением показателей цитолиза и холестаза. Минимальные сроки лечения составляют 3 месяца.

Адъювантная фармакотерапия с энергопротекторами: мета-анализ клинической эффективности и фармакоэкономика

Мазина Н. К., Мазин П. В.

Кировский государственный медицинский университет, Киров, espmaz@kirovgma.ru

Стандартизация процесса лечения и протокола ведения пациента ориентированы на среднестатистический клинический случай и не гарантируют индивидуального персонифицированного подхода, который требует учета множества дополнительных факторов. Для повышения клинической эффективности и безопасности фармакотерапии часто необходимы адъюванты, действие которых носит системный характер и опирается на естественные механизмы резистентности и адаптации, но описывается нелинейно.

Цель работы — оценить путем систематического обзора и мета-анализа эффективность применения препаратов на основе интермедиатов цикла Кребса и субстратов митохондрий в качестве адъювантов-энергопротекторов (АЭ) при базисной терапии (БТ) неотложных состояний в токсикологии, онкологии, хирургии.

Материалы и методы. Использовали материалы 323 научных публикаций за последние 17 лет, содержащих данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности и безопасности отечественных препаратов реамберина (148 статей), ремаксола (19 статей), цитофлавина (186 статей). Препараты использовались в качестве дополнения к БТ патологических состояний, сопровождающихся гипоксией и дизрегуляцией энергетического обмена. Фиксировались частотные характеристики эффективности в зависимости от типа нозологии (выживаемость, частота осложнений, частота и длительность ремиссии, значения суррогатных точек и др.), рассчитывали повышение абсолютной и относительной пользы (ПАП и ПОП), отношение шансов позитивных исходов (ОШ, 95 % ДИ), число больных, которых необходимо пролечить дополнительно адъювантом-энергопротектором чтобы достичь благоприятного исхода или предотвратить неблагоприятный исход у одного больного (ЧБНЛ). При анализе чувствительности учитывали внутригрупповую и межгрупповую гетерогенность показателей (по критерию χ^2, $p <$ 0,1). Устойчивость результатов проверяли с помощью мета-анализа методами фиксированных (Мантеля-Хензеля) и случайных эффектов и представляли в блобограммах «forest plot». Фармакоэкономический анализ осуществляли методами «затраты/эффективность», «стоимость болезни», «влияние на бюджет».

Результаты и их обсуждение. Фармакодинамическое взаимодействие БТ с АЭ по результатам большинства РКИ приводило к увеличению значений ПАП более, чем на 25 %, ПОП — на 50 %, что свидетельствовало о клинической и статистической эффективности АЭ. Значения 1 БНЛ ,0 указывали на фармакоэкономические преимущества их применения, что подтверждалось снижением коэффициентов «затраты/эффективность» и уменьшением влияния на бюджет за счет уменьшения частоты осложнений, рецидивов и сроков госпитализации. Объединение групп при мета-анализе повышало статистическую мощность всех видов оценок эффективности препаратов, которые в разных клинических группах пациентов давали сходные результаты. Это позволяло убедиться в устойчивости рассчитанных значений, в условиях неоднородности данных. Повышение вероятности позитивных исходов (ОШ) при использовании АЭ колебалось в диапазоне 2,0 — 5,0 и lg95 % ДИ 1,0.

Выводы. Свойства АЭ имеют решающее значение для развития отечественного фармацевтического рынка в современных условиях с новым определяющим фактором — санкционно-геополитическим. Нелинейная корректировка фармакологического потенциала многих зарубежных препаратов очень важна для ресурсосбережения и экономии бюджетных средств. АЭ способны менять фармакоэкономический профиль БТ при разных нозологиях, схемы, которых зачастую разрабатывались за пределами России без учета ее ресурсных интересов. Путем АЭ можно оказывать серьезное влияние на маркетинговые программы и рыночную капитализацию фармпроизводителей-нерезидентов, как одним из способов «ассиметричного ответа» на санкции и приложения «мягкой силы» на рынках лекарств в нашей стране.

Формирование когнитивного дефицита, индуцированного персистирующей гипогликемией у крыс

Мазукина Е. В., Шекунова Е. В., Кашкин В. А., Мужикян А. А., Макарова М. Н., Макаров В. Г.

ЗАО «Институт экспериментальной фармакологии», Ленинградская обл., Кузьмоловский, mazukina.ev@doclinika.ru

Актуальность. Критическое снижение уровня глюкозы крови является часто встречающимся побочным эффектом инсулиновой терапии больных сахарным диабетом. Установлено, что значительное снижение уровня глюкозы крови ведет к развитию отсроченных нарушений когнитивных функций, причиной которых могут быть, вызванные гипогликемией, повреждения нейронов головного мозга. Экспериментальные исследования показали, что более всего подвержены негативному влиянию гипогликемии нейроны гиппокампа и коры больших полушарий головного мозга.

Цель. Изучение влияния персистирующей гипогликемии на развитие когнитивного дефицита и морфологических изменений нейронов головного мозга крыс.

Материалы и методы. Для индукции гипогликемии инсулин аспарт вводили в дозе 5 ЕД/кг ежедневно, в течение 5 дней, внутрибрюшинно. Контрольные животные получали физиологический раствор. Состояние гипогликемии купировали через 2 ч после каждого введения инсулина раствором глюкозы (25 % раствор, в/б). Уровень глюкозы измеряли через 60, 120, 180 минут после введения инсулина. Когнитивные функции оценивали в тесте «водный лабиринт Морриса» через 6 недель после формирования гипогликемического состояния. Период обучения, за время которого животные должны были научиться находить платформу, длилось 4 дня, далее проводили тест, позволяющий оценить сохранность памятного следа. Во время теста платформу убирали, оценивали латентный период достижения и общее время нахождения в квадрате, где ранее находилась платформа. Для части животных была использована другая поведенческая парадигма (*reversal learning*) — после периода обучения платформу переставляли ежедневно в новый квадрат, в течение 4 дней оценивали время, за которое животное находило платформу. После проведения тестов животных эвтаназировали, забирали образцы головного мозга для гистологического исследования.

Результаты и их обсуждение. Введение инсулина приводило к развитию умеренной гипогликемии, средний уровень глюкозы в периферической крови составил 2,3 ммоль/л. Уровень глюкозы нормализовался через 180 мин после введения инсулина (6,7 ммоль/л). При оценке поведения животных в лабиринте Морриса влияния индуцированной гипогликемии на сохранность памятного следа выявлено не было. Но было установлено, что гипогликемия привела к неспособности животных эффективно выполнять задачу по поиску перемещенной платформы. В группах с индуцированной гипогликемией латентный период нахождения платформы составил 54,7 с, по сравнению с контролем — 14,4 с. При гистологическом исследовании в микроструктуре головного мозга крыс отмечены морфологические изменения, характерные для гипоксии нервной ткани, вызванной гипогликемией. Выявлено развитие умеренных и выраженных дегенеративных изменений нейронов коры больших полушарий и ганглионарного слоя коры мозжечка и структур гиппокампа (CA1-CA3 регионы).

Выводы. По результатам изучения когнитивных функций животных в водном лабиринте Морриса были определены типы задач, выполнение которых нарушается после персистирующей гипогликемии. Показано, что индуцированная гипогликемия ведет к развитию нейрональных нарушений в ряде структур головного мозга крыс. Данная экспериментальная модель может быть использована для изучения эффективности препаратов, обладающих нейропротекторной и прокогнитивной активностью.

Новые активаторы глюкокиназы среди производных пиридина

[1]Майка О. Ю., [1]Прилепская Д. Р., [1]Бабков Д. А., [2]Штырлин Ю. Г., [2]Дзюркевич М. С.

[1]Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград;
[2]Научно-образовательный центр фармацевтики Казанского Федерального Университета, Казань, 9889800088@mail.ru; yurii.shtyrlin@kpfu.ru,

Актуальность. Глюкокиназа регулирует метаболизм глюкозы в инсулин-продуцирующих панкреатических β-клетках, гепатоцитах и некоторых клетках эндокринной и нервной систем, что позволяет считать эту мишень перспективной для создания новых противодиабетических средств. Активаторы глюкокиназы продемонстрировали достоверную эффективность в отношении снижения уровня глюкозы в условиях сахарного диабета 2 типа у животных и продвинулись в клинических исследованиях до III фазы испытаний [1].

Цель. Поиск перспективных соединений активаторов глюкокиназы среди соединений на основе производных пиридина в качестве потенциальных антидиабетических средств.

Материалы и методы. Соединения под шифром NP синтезированы в Научно-образовательном центре фармацевтики

Казанского федерального университета. Активность глюкокиназы (ГК человеческой печени рекомбинантная, экспрессированная в *E. coli*, Sigma, США) определяли посредством сопряженной реакции образования глюкозо-6-фосфата с генерацией НАДН с помощью глюкозо-6-фосфатдегидрогиназы (Г6ФДГ *L. mesenteroides*, 550 – 1100 ЕД/мг, Sigma, США) [2]. *Пероральный тест толерантности к глюкозе.* Исследование проводили на взрослых самцах крыс Wistar, по 4 животных в группе. Вещества вводили натощак: опытная группа — соединение NP-1 в дозе 30 и 300 мг/кг, солюбилизированное в 1 % растворе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, контрольная группа — растворитель в том же объеме. Забор крови проводили в момент времени — 30, 0, 30, 60, 120 мин. В момент времени 0 мин животным введена глюкоза в дозе 3 г/кг перорально. Уровень глюкозы в плазме крови определяли с помощью биохимического анализатора Biosen C Line (EKF Diagnostics, Германия). *Изучение гипогликемического эффекта.* В 9:00 опытной группе перорально ввели NP-1 в дозе 300 мг/кг, солюбилизированное в 1 % растворе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, контрольной группе — растворитель в том же объеме. Образцы крови отбирали из хвостовой вены натощак и через 2, 4, 6 часов после введения.

Результаты и обсуждение. Из числа протестированных соединений NP-1 и NP-6 вызвали активирование глюкокиназы *in vitro*, превосходящее препарат сравнения PF-04937319. NP-61 и NP-63 были менее активны по сравнению с референсным препаратом. Остальные соединения не оказали значимого эффекта. При введении интактным крысам в дозе 300 мг/кг интраперитонеально, соединение NP-1 улучшает толерантность к глюкозе, при этом не снижая уровень глюкозы в условиях нормогликемии.

Выводы. Таким образом, в результате скрининга выявлены новые закономерности «структура-активность». Активатор глюкокиназы под шифром NP-1 может рассматриваться как основа создания прототипов новых антидиабетических агентов.

Литература

1. Pal M. Recent advances in glucokinase activators for the treatment of type 2 diabetes // Drug Discov. Today. 2009. Vol. 14, № 15 – 16. P. 784 – 792.
2. Spasov A. A. et al. Effect of GRP119 Receptor Agonist, Compound MBX-2982, on Activity of Human Glucokinase // Bull. Exp. Biol. Med. 2017. Vol. 163, № .

Оценка противовирусного действия нового противогерпетического препарата для местного применения

[1]Макаров В. А., [2]Андрюшкова Ю. А., [2]Калинкина М. А.

1ФИЦ Фундаментальные основы биотехнологии РАН;
[2]АО «РУСКЛИНИК», Москва, kalinkina@rusclinic.ru

В Научно-исследовательском институте биохимии им. А. Н. Баха синтезированы и изучены в опытах *in vitro* по противовирусной активности соединения производные пиримидин-диспиротрипиперазиния. Среди них отобраны соединения с высокой противовирусной активностью. Обнаружено что часть из них обладает специфической активностью в отношении вируса простого герпеса (ВПГ). Для углубленного изучения выбраны соединения: N,N′-бисгетерил производное диспиротрипиперазина, показавшие наиболее благоприятный профиль по соотношению параметров активность-токсичность. При изучении механизма действия, установлено, что противовирусное действие данных соединений отличается от механизма действия известных противовирусных препаратов (Ацикловир, Герпферон, Фоскарнет, Тромантадин, Теброфен, Флореналь, Бонафтон, Риодоксол, Валацикловир, Фамцикловир, Докозанол, Тромантадин, аллокин-альфа, Гропринозин и другие). Показано, что N,N′-бисгетерил производное диспиротрипиперазина (С)- является первым синтетическим низкомолекулярным соединением, ингибирующим репликацию вирусов различных семейств, использующих гепарансульфаты (ГС) для прикрепления и/или проникновения внутрь клетки хозяина путем связывания этих соединений со специфическими структурными участками ГС. Таким образом, соединение блокирует ГС рецепторы на поверхности клеток, делая невозможным их связывание с вирусами.

Актуальность темы. Заболевания, вызываемые вирусами герпеса, занимают 2-е место среди вирусных поражений человека, уступая лишь гриппу. По одним данным, герпетическая инфекция проявляется клинически у 20 – 25 % инфицированных, а по другим — в 60 – 70 % случаев. Такая же ситуация, по данным ВОЗ, наблюдается и по причинам смертности от вирусных инфекций: 35,8 % — вирус гриппа и 15,8 % — ВПГ. По различным оценкам, в США ежегодно регистрируется до 98 млн случаев лабиального герпеса и 20 млн случаев рецидивирующего герпеса гениталий, 500 тыс. случаев офтальмогерпеса и более 5 тыс. случаев герпетического энцефалита, около 1 тыс. случаев герпеса новорожденных. Поэтому разработка новых препаратов для лечения вирусных инфекций и, в частности, противогерпетических средств остается актуальной задачей на сегодняшний день.

Доклинические исследования препарата проведены совместно с АО РУСКЛИНИК, Соединения данного класса исследованы на специфическую активность в опытах *in vivo* при местном применении на животных моделях герпетической инфекции (генитальный герпес морских свинок, офтальмовирусная патология кроликов) с применением разных лекарственных форм (гель и мазь), в разных концентрациях и различных схемах лечения.

Материалы и методы. Изучение противовирусной активности выполнено по методикам указанным в Методических рекомендациях по доклиническому изучению специфической противовирусной активности лекарственных средств, гл. 32 Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств, часть 1, под ред. Миронова А. Н, 2012, — 944 с. Для исследования препарата на модели генитального герпеса использовали морских свинок массой 250 – 300 г. Всего в исследовании находилось 60 животных, по 10 животных в каждой группе. Для исследования препарата на модели офтальмовирусной патологии использовали кроликов породы Шиншалла, массой 2 кг. В каждой исследуемой группе было 4 – 5 животных. В качестве препаратов сравнения использовали: — крем для наружного применения Зовиракс, содержащий 5 % ацикловира, GlaxoSmithKline, «ГлаксоСмитКляйн Консьюмер Хелскер», Великобритания; — глазной гель для наружного применения Зовиракс, содержащий 3 % ацикловира, GlaxoSmithKline, «ГлаксоСмитКляйн Консьюмер Хелскер», Великобритания. Исследование проводили на субстанции препарата, а также лекарственной формы в виде мази и геля различной концентрации.

Результаты. На модели генитального герпеса у морских свинок показан, дозо-зависимый эффект при использовании различных концентраций субстанции. Индекс лечебного действия (ИЛД, %) для субстанции в виде 10 % раствора составляет 35,8 %, для 10 % мази на основе субстанции — 37,3 %, для 10 % геля основе субстанции составляет 28,3 %, для препарата Зовиракс — 38,3 %. Средняя продолжительность полного выздоровления в исследуемых группах составляла: для субстанции в виде 10 % раствора составляет — 12,5 ± 2,5, для 10 % мази на основе субстанции — 13,5 ± 1,15, для 10 % геля основе субстанции — 14,7 ± 1,15, для препарата Зовиракс — 13,3 ± 1,52. Животные, леченные исследуемым препаратом или препаратом сравнения, выздоравливали в среднем на 5,0 суток раньше, чем те, которые не получали лечения. Также установлено, что у инфицированных животных как на фоне лечения субстанцией препарата при местном применении в виде раствора, геля и мази, так и референс-препаратом Зовиракс, выделение вируса из очагов поражения отмечается в течение 7 дней после инфицирования.

На модели офтальмовирусной патологии использовали 0,5 %, 1 % гель субстанции и 3 % гель ацикловира. Оценивали скорость наступления лечебного действия по клинической картине инфекции. В результате проведенных экспериментов по изучению эффективности субстанции на модели офтальмогерперпеса кроликов было показано, что 1 % гель субстанции обладает наибольшей эффективностью на модели эпителиального кератита у кроликов, вызванного ВПГ. Терапия 1 % гелем по схеме 3 раза в день в течение 7 дней, начиная с 3 дня после инфицирования, достоверно снижала тяжесть кератита и была сравнима по своей эффективности с терапией по такой же схеме 3 % гелем ацикловира

Выводы. Проведено углубленное изучение противовирусной активности соединения, разработана местная лекарственная форма с оптимальными параметрами биодоступности.

Выбор стартовой антибактериальной терапии у пациентов с калькулезным пиелонефритом, находящихся на лечении в урологическом стационаре г. Белгорода

Малородова Т. Н., Покровская Т. Г., Кульченкова Т. И., Лиходедова В. П., Чеботарева А. А., Абрамова В. М.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород

Актуальность. Мочекаменная болезнь (МКБ) имеет широкое распространение, и во многих странах мира отмечена тенденция к росту заболеваемости, встречающаяся не менее, чем у 3 % населения России. Осложнением МКБ является калькулезный пиелонефрит, выявляющийся от 43 – 100 % случаев. Изучение структуры возбудителей калькулезного пиелонефрита и их чувствительности к антибактериальным средствам необходимо для определения эмпирической антибактериальной терапии обострения калькулезного пиелонефрита.

Цель исследования. Ретроспективное изучение структуры возбудителей и их чувствительности к антибиотикам у пациентов с калькулезным пиелонефритом, находящихся на лечении в урологическом отделении Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа в 2013 – 2016 гг.; разработка предложений по тактике подбора стартовой антибактериальной терапии обострения калькулезного пиелонефрита.

Материалы и методы. За период январь 2013 – декабрь 2016 гг. выделено 681 штамма. В анализ включены истории болезни пациентов старше 18 лет с установленным диагнозом калькулезный пиелонефрит при выделении возбудителя в диагностически значимом титре согласно рекомендациям Российской урологической ассоциации. При идентификации штаммов микроорганизмов и определении чувствительности к антибиотикам использовали общепринятые методы.

Результаты и их обсуждение. Основные возбудители, выделяемые у пациентов с калькулезным пиелонефритом находившихся на лечении в отделении урологии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа в 2013 – 2016 гг., были *E. coli* в 36,7 – 45,86 % случаев, *Klebsiella spp*. — в 7,58 – 25,0 % случаев, *Enterobacter spp*. в 11,2 – 22,73 % случаев, *Proteus spp*. — 8,8 – 11,2 % случаев. *Pseudomonas aeruginosa* выявлена в 8,33 – 10,61 % случаев в 2013 – 2016 гг.

Все выделенные штаммы показали чувствительность к карбапенемам. Чувствительность к цефалоспоринам варьировала от 48,5 % случаев до 41,8 % случаев, к фторхинолонам от 32,4 % случаев до 24,5 % случаев, к ко-тримоксазолу от 27,9 % случаев до 30,84 % случаев в 2013 – 2016 гг. Выявлено нарастание чувствительности выделенных возбудителей к амикацину в 67,6 % случаев, 86,1 % случаев, 84,7 % случаев, 80,0 % случаев в 2013 г., 2014 г., 2015 г., 2016 г. соответственно при невысокой чувствительности к гентамицину, выявленной в 44,3 % случаев — 57,1 % случаев в 2013 – 2016 гг. Высокая эффективность выявлена при применении фосфомицина, эффективность которого составила 79,3 % случаев, 84,4 % случаев, 80,4 % случаев, 82,3 % случаев в 2013 г., 2014 г., 2015 г., 2016 г., соответственно.

Среди возбудителей семейства Enterobacteriacae, выявлено нарастание штаммов *E. coli*, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) с 40,7 % штаммов в 2013 г. до 45,8 % штаммов в 2016 г. Штаммы *Klebsiella spp*., вырабатывающие БЛРС зарегистрированы в 63,2 %-72,7 % случаев в 2013 г. — 2016 г. Идентифицированные штаммы *Enterobacter spp*. показали наиболее высокий уровень резистентности среди выделенных штаммов семейства Enterobacteriaceae: выделено 63,4 % — 78,6 % штаммов, продуцирующих БЛРС в 2013 г. — 2016 г.

Выводы. Полученные данные показали возможность применения амикацина, фосфомицина, карбапенемов для эмпирической терапии обострения калькулезного пиелонефрита у пациентов, находящихся на лечении в отделении урологии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа.

Оценка лекарственного ответа ингибиторов синтеза холестерина у больных ИБС

Маль Г. С.

Курский государственный медицинский университет, Курск

ИБС — одно из наиболее распространенных заболеваний, приводящих к потере трудоспособности, снижению качества жизни, инвалидизации и увеличению смертности пациентов, как во всем мире, так и в России. Главной причиной ИБС является атеросклероз. Атеросклероз — хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения липидного обмена и сопровождающееся отложением холестерина (ХС) и атерогенных фракций липопротеидов в интиме сосудов. Таким образом, между уровнем заболеваемости ИБС и концентрацией атерогенных фракций липидного спектра существует отчетливая прямая корреляция, неоднократно подтвержденная в крупных эпидемиологических исследованиях.

Цель настоящего исследования: оценка возможностей влияния ингибиторов синтеза холестерина на выраженность гиполипидемического эффекта у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-II ФК в сочетании с первичной изолированной или сочетанной гиперлипидемией с учетом генетических маркером.

Лабораторно-инструментальное исследование проводились до начала фармакологического вмешательства, через 4, 8, 24 и 48 недель терапии и включало: исследование антропометрических данных, сбор анамнестических данных; определение липидного спектра крови; общелабораторные методы обследования; определение уровня печеночных трансаминаз; регистрация электрокардиограммы; фармакогенетическое тестирование.

На фоне гиполипидемической терапии розувастатином у гомозигот +279АА отмечалось преобладание уровня ХС ЛВП (+27,3 %), сравнительно с носителями других генотипов (+16,7 %) к 48 неделе. Полученные данные по оценке связи генотипов *LPL* с эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином у больных ИБС демонстрируют большую предрасположенность гомозигот +495GG к нарушению липидного обмена, за счет высоких базальных уровней атерогенных фракций: ОХС, ХС ЛНП, ХС не ЛВП и АИ, способствующих развитию и прогрессированию атеросклероза. При анализе эффективности проводимой гиполипидемической терапии у пациентов, страдающих ИБС с атерогенными ГЛП, в зависимости от генотипа, обнаружено, что гомозиготы по +495Т аллелю проявляли большую резистентность на фоне коррекции нарушений липидного обмена розувастатином, однако генотипы *LPL* не показали влияния на эффективность комбинированной терапии.

Таким образом, носительство генотипа +279АА по полиморфизму *CETP*Taq1B ассоциируется с большой эффективностью розувастатина, в то время как носительство генотипов +495GG и –786ССпо полиморфизмам *LPL*HindIII и *NOS3*-786T>C соответственно моогут определять резистентность к проводимой терапии. Носительство генотипа DD по полиморфизму *ACE* I/D у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения с первичными атерогенными ГЛП ассоциировано с меньшей динамикой показателей качества жизни на фоне как моно- так и бикомпонентной гиполипидемической коррекции.

Выявленное влияние генотипов на эффективность различных схем гиполипидемической коррекции позволяет выработать индивидуальный дозовый режим фармакологического контроля изолированной и сочетанной гиперхолестеринемии у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения с первичными атерогенными ГЛП.

Диазепинобензимидазолы — новый класс соединений с анксиолитической активностью

Мальцев Д. В., Таран А. С., Мирошников М. В.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, maltsevdmitriy@rambler.ru

Актуальность. Уровень тревожных расстройств в странах Европы достигает в среднем 14 %, что обуславливает серьез-

ную необходимость в формировании адекватного подхода к лечению заболевания. Существующий фармацевтический потенциал имеет ряд ограничений, связанных с отсутствием баланса между эффективностью и безопасностью существующих лекарственных препаратов. Предлагается осуществить оптимизацию структуры диазепинового скаффолда, в связи с высоким уровнем антифобического действия базовой структуры, в тоже время предлагается снизить побочные эффекты за счет оптимизированного компонента (бензимидазолового участка).

Цель. Изучить анксиолитический потенциал нового класса соединений — производных диазепинобензимидазола.

Материалы и методы. Изучаемый ряд производных диазепинобензимидазола был синтезирован сотрудниками НИИ ФОХ ЮФУ. Исследование анксиолитической активности проводили с использованием модели «приподнятого крестообразного лабиринта» (Воронина Т. А. с соавт, 2012). Для оценки седативного или активирующего действия регистрировали количество перемещений в актометре, а так же использовали тесты: удержания на сетке, удержания на проволоке и удержания на вращающемся стержне (ротород); для предварительной оценки снотворного эффекта — тест потенцирования гексеналового сна. В качестве препаратов сравнения использовали диазепам в дозе 2 мг/кг, вещества исследовались в концентрации эквимоляльной диазепаму (2 мг/кг). Тестируемые соединения вводились внутрибрюшинно, однократно. Статистическая обработка проводилась в программе GraphPad Prism 5.0.

Результаты и их обсуждение. Всего было изучено 25 новых производных диазепино[1, 2-а]бензимидазола. Соединения проявили различный уровень транквилизирующей активности. Результаты исследования анксиолитической активности в приподнятом крестообразном лабиринте свидетельствуют о том, что соединения 8, 18, 19 и 20 снижают эмоциональную тревожность, превышая по эффективности препарат сравнения — диазепам по времени нахождения в светлом рукаве и уменьшая латентное время выхода в светлый рукав. При исследовании анксиолитической активности в установке «Темная/светлая камера», наиболее активное соединение 19, достоверно снижало латентное время выхода в светлый отсек и увеличивает время пребывания животного в нем, не уступая препарату сравнения диазепаму, и даже недостоверно превосходит его по количеству переходов между отсеками и количеству вертикальных стоек. В тестах оценки седативного и снотворного действия соединение 19 не приводило к эффектам, достоверно отличающимся от показателей группы контроля.

Выводы. По результатам изучения анксиолитической активности для производных диазепинобензимидазола показана способность снижать чувство страха и тревоги. Для соединения 19 отмечалось отсутствие выраженного седативного и снотворного действия.

Влияние нового производного ГАМК РГПУ-195 на поведение в Т-лабиринте и лабиринте Барнс у животных, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации

Малюженко И. В., Ганзикова Н. С., Багметова В. В.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, malyuzhenko@aidsvolgograd.ru

Актуальность. Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается развитием нейровоспаления, нарушением митохондриального дыхания, активацией ПОЛ, эксайтотоксичности, приводящим к нейродегенеративным изменениям в ткани мозга, в связи с чем, рассматривается в качестве прогериатрической модели нейродегенерации. Фармакологами Волгоградского государственного медицинского университета и химиками Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена разработано новое производное ГАМК — соединение РГПУ-195, проявившее нейропротекторное действие на моделях острого и хронического стресса, нарушений мозгового кровообращения, судорожной патологии.

Цель: изучить влияние РГПУ-195 на поведение в Т-лабиринте и лабиринте Барнс у животных, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации.

Материалы и методы. Исследование выполнено в соответствии с Приказом МЗ РФ от 01.04.2016 № 199н и требованиями Директивы 2010/63/EU от 22.09.2010 г. Эксперименты проводили на 5-месячных нелинейных белых крысах самцах (220 – 240 г), содержавшихся в стандартных условиях вивария. Животным опытных групп на 20 недель заменяли питьевую воду 5 % этиловым спиртом с сахарозой (5 г сахара на 100 мл 5 % этанола). Формировали 2 группы контрольных животных: «контроль+алкоголь» (которым также как и опытным заменяли питьевую воду на раствор этанола) и «контроль+вода» (получала отстоянную водопроводную воду). После отмены алкоголизации животным лечебным курсом ежедневно 1-кратно, в одно и то же время вводили внутрибрюшинно в дистиллированной воде в эффективных дозах соединение РГПУ-195 и препараты сравнения фенибут и глиатилин — 25; 50; 100 мг/кг соответственно. Контрольные крысы получали дистиллированную воду. Влияние на когнитивные функции и нейропротекторные свойства соединений оценивали в тестах Т-лабиринт (5 попыток поиска пищевого подкрепления ежедневно 5 дней), лабиринт Барнс (4 попытки поиска отверстия с подкреплением ежедневно 7 дней). Положительное подкрепление в лабиринтах — кусочки сыра (300 – 350 мг). Во избежание гипонеофагии за 48 ч до начала тестирования в домашние клетки животным на 2 ч помещали кормушки с кусочками сыра из расчета 5 г на одну крысу. Тестирование в Т-лабиринте начинали после 24-часовой пищевой депривации на 14-й день введения соединений, в лабиринте Барнс на 20-й день введения. В период обучения в лабиринтах, животным предоставляли свободный доступ к пище на 2 часа после тестирования, следили за тем, чтобы за время обучения падение массы животных не превышало 20 % от исходного уровня. Статистическая обработка результатов: анализ Краскела-Уоллиса, критерий Данна.

Результаты и их обсуждение. У животных группы «контроль+алкоголь» отмечались выраженные нарушения обучаемости и памяти: статистически значимо увеличивалось время поиска пищевого подкрепления и количество ошибок кратковременной памяти во все дни тестирования в лабиринтах, по сравнению с показателями животных группы «контроль+вода». Соединение РГПУ-195, глиатилин и, в меньшей степени, фенибут проявляли ноотропные и нейропротекторные свойства на модели повреждения мозга, вызванного хронической алкоголизацией, что выражалось в уменьшении выраженности когнитивных нарушений у животных: статистически значимо уменьшали время достижения подкрепления и количество ошибок кратковременной памяти в лабиринтах по сравнению с показателями группы «контроль+алкоголь».

Выводы. Новое производное ГАМК РГПУ-195 проявляет ноотропные и нейропротекторные свойства на модели повреждения мозга, вызванного хронической алкогольной интоксикацией, что проявляется в улучшении когнитивных функций у животных. По выраженности эффекта РГПУ-195 превосходит фенибут и не уступает глиатилину.

Исследование спектра нейротропной активности синтезированных соединений — производных хиназолинона-4

[1]Манвелян Э. А., [1]Манвелян М. М., [2]Оганесян Э. Т., [2]Кодониди И. П., [1]Чагарова С. А., [1]Хачатурян И. В., [1]Свиткова В. О., [1]Погосова Л. Э., [1]Бабаян С. В.

[1]*Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь;*
[2]*Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета, manveljan@rambler.ru*

Актуальность. Создание новых лекарственных средств, проявляющих несколько видов (два и более) положительного действия, позволит проводить более экономичную фармакотерапию больных, в том числе пожилого и старческого возраста, страдающих несколькими заболеваниями. Учитывая глобальное постарение населения планеты, распространенность в старших возрастных группах населения паркинсонизма, не очень широком ассортименте современных препаратов данной группы, не всегда хорошей их переносимости пациентами и недостаточной комплаентности, актуальным становится поиск новых противопаркинсонических средств. Средства с антигипоксантным действием позволяют оптимизировать терапию состояний, требующих улучшения снабжения кислородом. Антигипоксанты применяются при нейропротективной фармакотерапии, в том числе паркинсонизма, когнитивных расстройств,

деменции, снижения интеллектуальной работоспособности. Новые средства с противотревожным действием в сочетании с ноотропным и антигипоксантным эффектом позволят улучшить фармакотерапию тревожных состояний, зачастую сопровождающих депрессивные расстройства и ряд других психических нарушений. Средства с указанными эффектами востребованы пациентами, у которых одновременно могут быть двигательные нарушения в связи с паркинсонизмом, ревматическая патология, онкологические заболевания, сопровождающиеся болью, тревогой и депрессией, интеллектуальное снижение возрастное, сердечнососудистая патология, нарушение мозгового кровообращения.

Цель. Поиск веществ с противопаркинсонической, обезболивающей, антигипоксантной, противотревожной активностью в ряду синтезированных соединений — производных хиназолинона-4.

Материал и методы исследования. Серии экспериментов выполнены на белых крысах — самцах и самках массой 200 – 250 г. Противопаркинсоническая активность изучена на модели галоперидоловой каталепсии; анальгезирующее действие — на моделях ноцицептивных реакций (формалиновый тест, тест «уксусные корчи»), антигипоксическая активность — на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией; противотревожное действие — в «открытом поле», приподнятом перекрестном лабиринте, при многопараметрическом тестировании. Биологически активные соединения (синтезированные производные хиназолинона-4) представлены кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института. Вещества (лабораторные шифры: ПГФА — № 15 – 21) в дозах 1/10, 2/10 от молекулярной массы в мг/кг, препараты бромокриптин (при оценке антипаркинсонического действия), метамизол натрия и лидокаин (обезболивающего действия), пирацетам (антигипоксического действия), диазепам (противотревожного действия), растворитель вводили внутрибрюшинно однократно за 40 минут до начала тестирования. Дозы веществ и препаратов сравнения подбирались с учетом данных литературы.

Результаты. Изученные соединения снижали выраженность галоперидоловой каталепсии, наиболее выраженно вещества 15, 17 – 21. Соединения ограничивали число болевых реакций в формалиновом тесте и в тесте «уксусные корчи» у самцов и самок крыс, проявляя обезболивающую активность, отчетливее субстанции 15 – 18, 20, 21. Исследованные вещества проявляли антигипоксантное действие, увеличивая продолжительность переносимости гипоксии, и ограничивали эмоциональную реактивность.

Выводы. Изученные соединения — производные хиназолинона-4 будут интересны для последующего поиска и разработки лекарственных средств с противопаркинсонической, обезболивающей, антигипоксантной, противотревожной активностью.

Поиск веществ с антигипоксантной активностью в ряду синтезированных соединений — производных хиназолинона-4

[1]Манвелян М. М., [1]Манвелян Э. А., [2]Кодониди И. П., [2]Оганесян Э. Т., [1]Чагарова С. А., [1]Свиткова В. О., [1]Хачатурян И. В., [1]Погосова Л. Э., [1]Бабаян С. В.

[1]Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь;
[2]Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета, mik.manvelyan@mail.ru

Актуальность. Препараты с антиоксидантным действием показаны для повышения антиоксидантной защиты при экстремальных состояниях, возникающих при природных чрезвычайных происшествиях и действии разрушающих антропогенных факторов, людям, деятельность которых связана с катаклизмами и осложненными ситуациями (работники МЧС, спасатели, военнослужащие, альпинисты, спортсмены и др.). Эндогенная система антиоксидантной защиты при патологических состояниях, особенно при нейродегенерации, работает неэффективно. Антигипоксанты повышают устойчивость организмов к гипоксии, используются при лекарственной коррекции состояний, требующих улучшения снабжения кислородом, снижении потребности в нем, в том числе при ишемической патологии, сердечной недостаточности, нарушении мозгового кровообращения, фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний, нарушениях памяти, интеллектуальном снижении и др. Поэтому перспективным является поиск веществ с антигипоксантным действием с последующей их разработкой для создания новых лекарственных средств.

Цель. Поиск веществ с антигипоксантной активностью в ряду новых синтезированных соединений — производных хиназолинона-4.

Материал и методы исследования. Серии экспериментов выполнены на белых крысах — самках массой 200 – 250 г (по 10 – 12 в группе). Антигипоксическая активность веществ была изучена на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией. Биологически активные соединения (синтезированные производные хиназолинона-4) представлены кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института. Вещества (лабораторные шифры: ПГФА — № 16 – 26) в дозе 2/10 от молекулярной массы в мг/кг, препарат пирацетам в дозе 100 мг/кг, растворитель вводили внутрибрюшинно однократно за 40 минут до начала тестирования. Дозы изучаемых веществ подбирались с учетом данных литературы. Стадии эстрального цикла у самок определяли с помощью влагалищных мазков в начале эксперимента. В последующем проводили сравнительный анализ различий в действии веществ в стадиях диэструсS и проэструс/эструс. Статистически значимые отличия подтверждали с помощью критериев Стьюдента, Крускала – Уоллиса, U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Компьютерный скрининг фармакологической активности при помощи программы PASS выявил вероятность нейропротекторного и ноотропного действия для исследуемых соединений — производных хиназолинона-4. Нейропротекторная активность напрямую связана с антигипоксической, в нейропротективной терапии центральное место занимают антигипоксанты.

Исследованные соединения проявляли антигипоксантное действие, увеличивая продолжительность переносимости гипоксии, повышая время появления первого агонального вдоха, судорог. Антигипоксантное влияние, сопоставимое с действием пирацетама, оказывали соединения 25, 26. Проявленная активность соединений 16 – 20, 22 – 24 превышала антигипоксантное действие пирацетама. Более выраженное антигипоксантное влияние оказывали исследуемые вещества на поведение самок в стадии эстрального цикла диэструс S, нежели в проэструсе/эструсе.

Выводы. Исследованные синтезированные соединения — производные хиназолинона-4 оказывают антигипоксантное действие на самок крыс, увеличивая время переносимости гипоксии. Соединения лидеры по антигипоксантной активности — субстанции 16 – 20.

Изменение двигательной активности и эмоциональной напряженности у белых крыс, подвергавшихся пренатальному воздействию флувоксамина

[1]Манченко Д. М., [2]Глазова Н. Ю., [1]Груздев Г. А., [1]Воронина Я. А., [1]Левицкая Н. Г., [1]Каменский А. А.

[1]Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова;
[2]Институт молекулярной генетики РАН, Москва, dashishka@mail.ru

Одним из важнейших медиаторов, влияющих на развитие организма в эмбриональный период, является серотонин. Серотонин влияет на рост и развитие нервной и сердечно-сосудистой систем, участвует в органогенезе, дифференциации нервных клеток, их миграции и многих других процессах. Поэтому прием во время беременности препаратов, влияющих на содержание серотонина, может приводить к различным патологиям развития. В настоящее время всё больше беременных женщин страдают дородовой депрессией. Отсутствие лечения депрессии во время беременности повышает риск появления различных материнских заболеваний, как соматического, так и психического характера, что также неблагоприятно отражается на здоровье ребенка. Для лечения дородовых депрессий чаще всего используют антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), например, флувоксамин. Этот препарат хорошо проникают через плацентарный барьер и может оказывать неблагоприятное действие на разви-

вающийся организм. Клинические исследования показывают, что дети, подвергавшиеся пренатальному воздействию антидепрессантов данной группы, проявляли задержку моторного развития, а также нарушения в эмоциональной и социальной сфере. Наиболее уязвимый период внутриутробного развития для действия многих антидепрессантов является период созревания серотонинергической системы плода.

Целью нашей работы было выявить отставленные эффекты пренатального воздействия антидепрессанта флувоксамина на двигательную активность и уровень эмоциональной напряженности потомства белых крыс.

Беременные самки были разделены на 2 группы. Крысам опытной группы перорально вводили раствор флувоксамина в дозе 10 мг/кг с 8 по 14 дни беременности. Животные контрольной группы в соответствующие сроки получали воду в эквивалентном объеме. Исследование двигательной активности проводили в тесте «Открытое поле» на 30 день жизни (бесстрессорная модификация) и на 60 день жизни (стрессогенная модификация).

Наши эксперименты показали, что в обоих модификациях теста крысы проявляли пониженную двигательную активность, что выражается в уменьшении общего пробега. Этот эффект не зависел от пола и был достоверно выражен как у самцов, так и у самок. В обоих тестах у опытных животных также наблюдалось увеличение груминга, что говорит о возрастании уровня эмоциональной напряженности крыс. У самцов крыс, получавших пренатально флувоксамин, в стрессогенной модификации теста «Открытое поле» наблюдалось снижение числа стоек. Этот эффект говорит о снижении ориентировочно-исследовательской реакции животных под влиянием стрессирующего воздействия, что может быть также связано с увеличением эмоциональной напряженности крыс.

В заключение можно отметить, что введение антидепрессанта флувоксамина беременным белым крысам в период с 8 по 14 дни беременности вызывает долговременные негативные изменения у потомства. Крысы, подвергавшиеся пренатально воздействию антидепрессанта, характеризуются ухудшением двигательной активности и увеличением уровня эмоциональной напряженности как в норме, так и при стрессирующем воздействии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 15-04-05104).

Роль информированного согласия в принятии решения об участии в исследовании биоэквивалентности

[1]Мареев И. В., [1]Самыкина И. А., [1]Колокольцова М. Ю., [2]Пименов И. Д., [1]Тимофеев М. С., [2]Куликов Е. С., [2]Деев И. А., [1]Бородулина Е. В., [2]Кобякова О. С., [1]Удут В. В.

1НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ;
[2]Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, igor.mareev@pharmso.ru

Актуальность. Оценка безопасности, переносимости и эффективности лекарственных средств (ЛС), выводимых в клиническую практику, во многом связаны с результатами исследований при участии здоровых добровольцев. Врач-исследователь и информированное согласие (ИС) являются основными, а зачастую, единственными источниками информации для добровольцев о предстоящем клиническом исследовании (КИ), тем самым непосредственно влияют на восприятие КИ и на решение об участии в нем. Однако степень этого влияния на сегодняшний день не объективизирована.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием 137 здоровых добровольцах, соответствующих критериям включения в исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов. Основной метод — анкетирование здоровых добровольцев. В рамках исследования респондентам, имеющим опыт участия в КИ и соответствующим критериям включения, однократно было предложено самостоятельно заполнить вопросник.

Результаты. С целью определения роли врача-исследователя все анкетируемые были поделены на две группы: знакомившиеся с ИС совместно с врачом и сделавшие это самостоятельно. Оценка важности тех или иных факторов, влияющих на принятие решения об участии в КИ, осуществлялась по пятибалльной шкале. По результатам опроса самыми важными причинами, повлиявшими на решение принять участи в исследовании оказались: «получение денежного вознаграждения» (3,96 ± 0,87), «регулярное наблюдение за моим состоянием» (3,48 ± 0,92) и «наблюдение профессиональными специалистами» (3,42 ± 0,97). При этом факторы, положительно влиявшие на принятие решения об участии в исследовании, были оценены на достоверно более высокий балл добровольцами, знакомившимися с ИС совместно с врачом-исследователем (4,29 ± 0,75 vs 3,88 ± 0,88, $p = 0{,}038$; 3,88 ± 0,95 vs 3,4 ± 0,89, $p = 0{,}020$; 3,83 ± 0,96 vs 3,34 ± 0,95, $p = 0{,}022$). Несколько ниже были оценены другие мотивы: «внести свой вклад на пользу обществу», «более качественная медицинская помощь» (3,18 ± 1,01), «получение новых данных об исследуемом препарате» (2,95 ± 1,01) и эти факторы имели достоверно более высокую оценку у участников, прибегнувших к помощи врача (3,75 ± 1,11 vs 3,14 ± 0,93, $p = 0{,}006$; 3,58 ± 1,32 vs 3,09 ± 0,92, $p = 0{,}29$; 3,38 ± 1,13 vs 2,86 ± 0,96, $p = 0{,}022$ соответственно). При оценке причин, отрицательно повлиявших на интерес к участию в клиническом исследовании, наиболее значимыми оказались: «риск побочных явлений» (3,04 ± 1,09), соблюдение ограничений исследования (2,47 ± 1,1), а также «использование нового препарата» (2,45 ± 1,0). При этом такой объективный фактор, как «использование нового лекарственного препарата», респондентами, самостоятельно знакомившимися с ИС, был оценен достоверно ниже (2,36 ± 0,95 vs 2,83 ± 1,13, $p = 0{,}036$). Кроме того, в ходе исследования было установлено, что в случае помощи исследователя, время ознакомления с ИС увеличивается практически в 1,5 раза, при этом группе знакомившихся, совместно с исследователем, текст информационного листка показался достоверно более сложным для восприятия. Оценка влияния сложности текста ИС на принятие решения об участии в КИ показала, что для респондентов, оценивших ИС как «легкое», факторы: «риск побочных явлений», «необходимость проходить обследования и процедуры», а также ограничения связанные с проведением КИ, оказались достоверно менее значимыми.

Выводы. Таким образом, показано, что помощь исследователя, увеличивает время ознакомления с информированным согласием в 1,5 раза, но при этом участники исследования более ясно представляют суть и общую методологию клинических исследований, что выражается в оценке «объективных» выгод и рисков участия в КИ. Следовательно, добровольцы является более информированными, по сравнению с группой «самостоятельно знакомившихся».

Антидепрессантные эффекты N-концевых фрагментов АКТГ в условиях острого системного воспаления

Марков Д. Д., Курко О. Д., Иноземцева Л. С., Долотов О. В., Гривенников И. А.

Институт молекулярной генетики РАН, Москва, molgenebio@gmail.com

Депрессия, являясь одним из наиболее распространенных психических расстройств в мире, вместе с тем, остается психопатологией с малоизученной этиологией и патофизиологией. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения в настоящее время этим аффективным расстройством страдает более 300 млн человек и по прогнозам специалистов к 2020 году депрессия станет второй по значимости причиной нетрудоспособности населения. Недостаточная терапевтическая эффективность современных антидепрессантов, наряду с выраженными побочными эффектами препаратов этого класса, свидетельствуют о необходимости поиска новых соединений, обладающих антидепрессантными свойствами и имеющих принципиально иной механизм действия. Развитие депрессии часто связывают с нарушением функционирования иммунной и нейроэндокринной систем, а также с изменением уровня нейромедиаторов и нейротрофинов в различных отделах мозга. N-концевые фрагменты адренокортикотропного гормона (АКТГ), обладают плейотропным действием, оказывая противовоспалительные эффекты, регулируя функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), модулируя уровень нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов, что делает их потенциальными кандидатами на роль фармакологических препаратов с антидепрессантными свойствами.

Целью настоящей работы являлось изучение способности N-концевых фрагментов АКТГ модулировать функционирование ГГНС, оказывать противовоспалительные эффекты и вли-

ять на гедонистическое поведение самцов крыс линии Sprague-Dawley в условиях острого системного воспаления, вызванного внутрибрюшинным введением липополисахарида (ЛПС) в низкой субсептической дозе (25 мкг/кг).

В настоящей работе использовали одну из общепринятых моделей депрессии, основанную на активации иммунной системы бактериальным липополисахаридом. Уровень TNF-α и кортикостерона в образцах определяли методом иммуноферментного анализа, а изменение экспрессии уровня мРНК — методом полимеразной цепной реакции. Для оценки состояния ангедонии (одного из ключевых симптомов депрессии у человека) использовали двухбутылочный тест предпочтения 1 % раствора сахарозы.

В результате работы, нами обнаружено увеличение уровней TNF-α и кортикостерона в сыворотке крови животных через 90 мин после введения ЛПС, при этом фрагмент АКТГ$_{4-10}$ при внутрибрюшинном введении снижал уровень кортикостерона, но не TNF-α. Через 5,5 ч после введения ЛПС уровень кортикостерона и TNF-α в группе АКТГ$_{4-10}$/ЛПС был существенно ниже по сравнению с группой ЛПС. Антагонист меланокортиновых рецепторов (MC3R/MC4R) SHU9119 обращал данный эффект. В ходе работы нами было показано, что введение N-концевых фрагментов АКТГ (АКТГ$_{4-10}$ и α-меланоцитстимулирующего гормона, соответствующего АКТГ1 – 13), ослабляет снижение предпочтения раствора сахарозы, индуцированного введением ЛПС. N-концевые фрагменты АКТГ не влияли на вызванное ЛПС снижение потребления корма и массы тела животных, а также экспрессию мРНК медиаторов воспаления (TNF-α, IL-1β, iNOS, mPGES-1) в гипофизе и гипоталамусе.

Полученные данные указывают на способность N-концевых фрагментов АКТГ, при их периферическом введении, модулировать влияние системного воспаления на активацию ГГНС и гедонистическое поведение животных. Это в свою очередь свидетельствует о перспективности дальнейшего исследования потенциала N-концевых фрагментов АКТГ с целью разработки на их основе фармакологических препаратов для терапии различных психопатологий.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (16-15-10199).

Количественный анализ рекламы лекарств на телевидении Российской федерации и Кыргызской республики

Масалбекова А. А., Абакумова Т. Р., Зиганшина Л. Е.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, НОЦ доказательной медицины Кокрейн Россия, Казань, prosto-aida-12@mail.ru

Актуальность. Современный человек в результате просмотра телевизора приобретает четкое представление, как ему следует поступать при возникновении любых проблем, и, тем более что делать и какие лекарства принимать при различных проблемах со здоровьем. Полного понимания того, что лекарства не только лечат, предотвращают развитие осложнений, но и могут вызывать неблагоприятные эффекты, в том числе серьезные, у людей, далеких от медицины, нет. Большинство потребителей доверяют телевизионной рекламе лекарств, в частности, на 63 % больше доверяет в сравнении с другими видами рекламы [1]. Исследование компании Морион об эффективности запрета рекламы в средствах массовой информации в Азербайджане показало, что за период с 2006 по 2010 год объем продаж безрецептурных лекарств сократился на 50 %. [2]. Мы ведем приоритетный проект по анализу телевизионной рекламы лекарств, разработали методологию [3].

Цель исследования. Сравнить количественные показатели рекламы лекарств на телевидении Кыргызской Республики (КР) и Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы. Мы провели расчеты долей времени (в процентах), выделяемого на всю телевизионную рекламу и рекламу лекарств от времени общего эфира: медианы временных интервалов и их 25-й и 75-й перцентили (отсечения); частотные характеристики рекламы лекарств.

Результаты и их обсуждение. При сравнительной оценке временных и частотных показателей телевизионной рекламы Первого канала РФ и Общественной телерадиокорпорации (ОТРК) КР (2017 г.) во временном интервале с 18.00 до 24.00 было выявлено, что на Первом канале РФ общее число роликов лекарств составило 44 в абсолютных величинах, а на ОТРК КР — 20 (т.е. в 2 раза меньше). Общая продолжительность рекламных роликов лекарств в исследуемом временном интервале на канале ОТРК КР составила 5,28 минут (1,4 % от общего эфирного времени), а на Первом канале РФ — вдвое больше (10,16 минут, т.е. 2,8 % от общего эфирного времени). При аналогичном анализе временного интервала с 9.00 до 18.00 часов, было установлено, что временные показатели рекламы лекарств на ОТРК КР меньше таковых на Первом канале РФ. Общее число рекламных роликов на канале ОТРК КР было 10, а на Первом канале РФ — 72. Мы выявили значительные различия в таких показателях, как длительность рекламного блока или рекламной паузы. На Первом канале РФ среднее значение длительности рекламного блока составило 4 минуты с межквартильным размахом 3,16 и 4,46 минут, что почти вдвое превышает соответствующий показатель на ОТРК КР.

Выводы. Реклама лекарств на канале ОТРК КР отличалась от таковой на Первом канале РФ меньшим общим числом рекламных роликов лекарств, меньшей общей продолжительностью рекламных роликов лекарств во всех отрезках эфирного времени, меньшей длительностью рекламного блока в целом, а также большим интервалом между рекламными роликами.

Литература

1. Глобальное доверие к рекламе / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: (http://www.nielsen.com/content/dam/nielsenglobal/eu/docs/pdf/9217_Global_Trust_in_Advertising_Report_PRINT_FINAL_RU.pdf). — Дата обращения: 15.12.2017
2. Опыт Азербайджана по запрету рекламы лекарственных средств / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: (http://www.apteka.ua/article/98167). — Дата обращения: 15.12.2017.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Анализ цереброваскулярного эффекта производных адамантана

Масленников Д. В., Ганьшина Т. С., Курза Е. В., Вальдман Е. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, vodyanoi.87@mail.ru

Производные адамантана, обладающие способностью блокировать NMDA- рецепторы, получили широкое распространение в неврологической практике. Мемантин улучшает когнитивные функции и обладает антигипоксической активностью, назначается при нейродегенеративных расстройствах, включая ишемическое поражение мозга. 5-гидроксиадамантан-2-он обладает иммуномодулирующим действием и улучшает периферическое кровообращение у больных с хроническим окклюзивным заболеванием нижних конечностей. Гимантан в условиях модели интрацеребральной посттравматической гематомы снижает смертность животных, улучшает мышечный тонус и координацию, ориентировочно-исследовательское поведение, обучение и память.

Целью исследования явилось изучение и анализ цереброваскулярных эффектов производных адамантана: 5-гидроксиадамантан-2-она (100 мг/кг), гиманатана (10 мг/кг) и мемантина (5 мг/кг).

Материалы и методы. Исследование выполнено на 39 наркотизированных (хлоралгидрат 350 – 400 мг/кг, внутрибрюшинно) нелинейных крысах-самцах массой 250 – 300 г. Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью методики лазерной допплеровской флоуметрии. Для регистрации локального мозгового кровотока (ЛМК) в теменной области коры головного мозга крыс использовали флоуметр ALF-21 фирмы «Transonic System Inc.» (США). Одновременно регистрировали изменения артериального давления (АД) через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы «BIOPAK» (США), соединенным с персональным компьютером. Глобальную ишемию у крыс вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением АД до 40 – 50 мм рт. ст. методом кровопускания с последующей реинфузией. Статистическую обработку данных проводили с ис-

пользованием пакета программ Stastistika 8,0 (Statistika Inc., США). Данные представлены в виде медианы.

Результаты. 5-гидроксиадамантан-2-он не вызывает значимых изменений ЛМК в коре головного мозга интактных крыс, при этом уровень АД в среднем снижается на 11 – 14 % с 30 по 90 минуту. Однако, у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии 5-гидроксиадамантан-2-он вызывает постепенное увеличение ЛМК в среднем от 20 до 70 % в течение 90 минут. Уровень АД в этих условиях немного снижается. Гимантан вызывает увеличение ЛМК в коре головного мозга как у интактных крыс, так и у крыс в условиях ишемии мозга в среднем на 30 – 33 %. Уровень АД при этом у интактных крыс несколько снижается, а в условиях ишемии немного повышается. Под влиянием мемантина наблюдается постепенное снижение ЛМК как у интактных крыс, так и у животных в условиях глобальной преходящей ишемии, которое к концу эксперимента составляет в среднем 50 % от исходной величины. Уровень АД под влиянием мемантина также понижается. Показано, что сосудорасширяющий эффект в условиях ишемии мозга проявляют препараты с ГАМК-ергическим механизмом действия. Поэтому было изучено влияние 5-гидроксиадамантан-2-она и гимантана на ЛМК в условиях блокады $ГАМК_A$ -рецепторов бикукуллином (0,5 мг/кг). Оказалось, на фоне действия бикукуллина цереброваскулярная активность 5-гидроксиадамантан-2-она не проявляется, а гимантана выражена в значительно меньшей степени.

Таким образом, 5-гидроксиадамантан-2-он и гимантан, в отличие от мемантина, улучшают кровоснабжение мозга крыс в условиях модели глобальной преходящей ишемии. Установлено также, что в реализации цереброваскулярных эффектов как 5-гидроксиадамантан-2-она, так и гимантана в условиях ишемии принимают участие бикукуллин чувствительные $ГАМК_A$-рецепторы сосудов мозга.

Нейрофармакология NO-ергической синаптической передачи в автономной нервной системе

[1]Маслюков П. М., [1]Моисеев К. Ю., [1]Маслюков А. П., [2]Ноздрачев А. Д.

[1]*Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль;*
[2] *Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, mpm@ysmu.ru*

Актуальность. NO является одним из важнейших медиаторов внутриклеточного и межклеточного взаимодействия в нервной, иммунной и эндокринной системе. Важнейшей физиологической мишенью для NO является растворимая гуанилатциклаза, катализирующая биосинтез цГМФ. В постнатальном онтогенезе в нейронах автономной нервной системы идет перестройка медиаторного состава, изменяются электрофизиологические характеристики нейронной активности. Тем не менее, возрастные аспекты синаптической передачи в автономной нервной системе с участием NO остаются неясными.

Целью исследования явилось изучение влияния донора и ингибитора NO на синаптическую передачу в симпатических узлах и метасимпатических узлах кишки в постнатальном онтогенезе.

Методы исследования. Синаптическая передача в симпатических узлах исследовалась электрофизиологически *in vitro*. Исследованию подвергался краниальный шейный симпатический ганглий (КШГ) и интрамуральные узлы кишки крыс разного возраста (новорожденные, 10-, 20-, 30-, 60-, 180-суточные и трехлетние). Эксперименты проводились с соблюдением основных биоэтических правил. Исследовалось изменение амплитуды и длительности вызванных ВПСП в КШГ и амплитуда сокращений тонкой кишки при электрической стимуляции под влиянием экзогенного донора NO — нитропруссида натрия и блокатора синтеза NO (L-NAME). Статистический анализ включал определение средней арифметической и ее стандартной ошибки. О значимости различий судили по величине *t*-критерия Стьюдента и считали их значимыми при Р,05.

Результаты показали, что в КШГ амплитуда ВПСП возрастала при аппликации доноров NO и снижалась под влиянием блокатора синтеза NO у животных с 10 суток жизни. У новорожденных крыс аппликация нитропруссида натрия и L-NAME не приводила к изменению величины ВПСП в КШГ. Частота фоновой импульсации в КШГ возрастала под влиянием нитропруссида натрия, что устранялось при добавлении L-NAME также с 10-суточного возраста. Мы не наблюдали достоверных изменений по исследуемым показателям между молодыми и старыми животными. Напротив, в тонкой кишке наиболее выраженное ингибирующее действие NO на синаптическую передачу проявлялось у новорожденных и 10-суточных животных по сравнению с более взрослыми.

Выводы. NO оказывает активирующее действие на синаптическую передачу в симпатических узлах крыс с 10 суток жизни. Отсутствие значимого влияния NO на синаптическую передачу у новорожденных крыс связано с отсутствием фермента синтеза NO — NO синтазы в этом возрасте в симпатических волокнах. В противоположность этому, в энтеральных интрамуральных узлах NO оказывает наиболее выраженное ингибиторное действие у животных первых 10 суток жизни.

Работа поддержана РФФИ, грант 16-04-00538.

Уровень малонового диальдегида в перитонеальной жидкости и сыворотке крови крыс с уксусным перитонитом

Матюшкин А. И., Иванова Е. А., Золотов Н. Н., Воронина Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, matyushkin.alex@gmail.ru

Малоновый диальдегид (МДА) является продуктом метаболизма арахидоновой кислоты до тромбоксана и широко используется в качестве маркера воспаления и оксидативного стресса (Arand M. et al., 2001; Faure P., et al., 2004; Balci M. et al., 2011; Glinka M. et al., 2013; Georgieva E. et al., 2014).

Цель работы — оценить уровень МДА в динамике в перитонеальной жидкости (ПЖ) и сыворотке крови у крыс с уксусным перитонитом.

Материалы и методы. Перитонит у крыс вызывали внутрибрюшинным введением 1 % раствора уксусной кислоты из расчета 1 мл на 100 г массы тела. Животным контрольной группы внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Крыс с перитонитом разделили на три группы, в первой из которых животных подвергали эвтаназии методом декапитации через 1 час после введения раствора уксусной кислоты, во второй — через 2 часа и в третьей — через 3 часа. Крыс контрольной группы подвергали эвтаназии через 3 часа после введения физиологического раствора. После декапитации крыс осуществляли сбор крови. Затем в брюшную полость животных вводили по 5 мл холодного натрий-фосфатного буфера (pH = 7,4), делали легкий массаж брюшной стенки, после чего собирали ПЖ. Супернатант ПЖ и сыворотку крови получали центрифугированием и до проведения биохимического исследования хранили при температуре -20 °С. Определение концентрации МДА в сыворотке крови и супернатанте ПЖ животных проводили спектрофотометрически. К 100 мкл ПЖ или 50 мкл сыворотки крови добавляли 40 мкл 0,485 М соли Мора и инкубировали при 37 °С в течение 30 минут. Затем к образцам добавляли 1000 мкл 0,9 % раствора 2-тиобарбитуровой кислоты (Serva, Германия) в 50 % уксусной кислоте, интенсивно встряхивали и инкубировали при 80 °С в течение 60 мин. После охлаждения измеряли оптическую плотность образцов на спектрофотометре DU-50 (Beckman-Coulter, США) в полумикрокювете при 532 нм. Расчёт количества МДА проводили на основании значения коэффициента молярной экстинкции $1{,}56 \cdot 105\ М^{-1}\ см^{-1}$. Все измерения осуществляли в 2-х параллелях. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0. Различия между группами считали достоверными при $p < 0{,}05$.

Результаты. При уксусном перитоните у крыс в течение трех часов регистрации наблюдалось повышение уровня МДА как в ПЖ, так и в сыворотке крови. Так, увеличение концентрации МДА в ПЖ через 1 и 2 часа после внутрибрюшинного введения раствора уксусной кислоты отличалось незначительно и соответствовало 60,6 % и 54,8 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0{,}05$). Через 3 часа после индукции воспаления достоверное повышение уровня МДА в ПЖ составило 87,1 % относительно группы крыс без перитонита. Увеличение концентрации МДА в сыворотке крови животных с экспериментальной патологией на протяжении трех часов регистрации было не таким выраженным, как в ПЖ. Так, в течение 1 и 2 часа после введения раствора уксусной кислоты подъем уровня МДА не достигал уровня значимости, соответствуя 11,8 % и 16,4 % относительно значения для сыворотки крови в контрольной группе. Значимое повышение концентрации МДА в

сыворотке крови крыс с уксусным перитонитом наблюдалось только через 3 часа после индукции воспаления и составляло 29,1 % по сравнению с контрольной группой.

Выводы. Достоверное увеличение концентрации МДА в ПЖ крыс с перитонитом наблюдается уже через час после внутрибрюшинного введения раствора уксусной кислоты, повышаясь к 3 часу регистрации. В сыворотке крови животных с экспериментальной патологией значимое повышение уровня изучаемого продукта перекисного окисления липидов зарегистрировано только через 3 часа после внутрибрюшинного введения раствора уксусной кислоты.

Оценка противоболевой и противовоспалительной активности гимантана в наружной гелевой лекарственной форме

Матюшкин А. И., Иванова Е. А., Воронина Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, matyushkin.alex@gmail.ru

Гимантан — препарат, разработанный в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова на основе производного адамантана, обладающий выраженным противоболевым и противовоспалительным действием при системном введении у грызунов. В лаборатории готовых лекарственных форм НИИ фармакологии имени В. В. Закусова создана наружная лекарственная форма гимантана, изучению активности которой посвящено данное исследование.

Цель работы — оценить противоболевое и противовоспалительное действие 5 % наружной гелевой формы гимантана серии 130317 в экспериментах на крысах.

Материалы и методы. Анальгетическая активность оценивалась в тесте формалиновой боли, который проводился на самцах крыс линии Вистар массой 270 – 300 г. Животные были разделены на 4 группы: контрольная группа; группа крыс, получавших гель-плацебо (его состав отличался от состава 5 % геля гимантана отсутствием действующего вещества); группа крыс, получавших 5 % гелевую форму гимантана; группа крыс, получавших препарат сравнения — 1 % гель диклофенака натрия (Hemofarm). Препараты и гель-плацебо наносили на правую заднюю лапу крыс за 1 час до субплантарного введения 100 мкл 2 % раствора формалина. Тест формалиновой боли позволяет оценить анальгетическое действие веществ на отличающиеся по механизму развития фазы боли: раннюю острую (0 – 5 минуты после введения альгогена), обусловленную воздействием формалина на первичные афференты боли, и позднюю тоническую (20 – 60 минуты после введения альгогена), вызванную воспалением. Оценку боли проводили каждые 5 минут в течение обеих фаз в баллах, подсчитывали сумму баллов в каждую фазу. На фоне раствора формалина у крыс развивался отек лапы, его выраженность в этом опыте нарастала в течение 5 часов после инъекции. Отек регистрировали по разнице диаметра лапы (мм), измеренного штангенциркулем, через 5 часов после индукции воспаления относительно диаметра лапы до индукции воспаления.

Также противовоспалительное действие оценивали на модели каррагенанового отека у самцов белых беспородных крыс массой 240 – 270 г на 3 группах крыс: контрольной; крысах, получавших 5 % гель гимантана; крысах, получавших 1 % гель диклофенака натрия. Препараты наносили на правую заднюю лапу крыс за 1 час до субплантарного введения 100 мкл 1 % раствора каррагенана. Степень отека регистрировали по разнице диаметра лапы (мм) через 1, 2, 3 и 4 часа после индукции воспаления относительно диаметра до индукции воспаления.

Результаты. На острую фазу формалиновой боли достоверного влияния по сравнению с контролем не зарегистрировано ни в одной из изучаемых групп, но только на фоне геля гимантана наблюдалось снижение суммарного балла боли острой фазы на 20 % ($p < 0,1$). Гели гимантана и диклофенака достоверно уменьшали боль в тоническую фазу, снижая суммарный балл на 11,6 % и 12,6 %, соответственно, по сравнению с контролем. Гель-плацебо не влиял на развивающиеся на фоне введения формалина боль и воспаление. Уменьшение формалинового отека на фоне геля гимантана составило 31 % относительно контроля, но оно не достигало уровня значимости $p < 0,05$ ($p = 0,058$); при этом по сравнению с гелем-плацебо снижение выраженности воспаления было достоверным и соответствовало 33 %. Гель диклофенака уменьшал воспалительную реакцию на 31 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

У крыс с каррагенановым отеком лапы 5 % гель гимантана достоверно снижал выраженность воспаления при регистрации через 2, 3 и 4 часа после введения раствора каррагенана соответственно на 28,6 %, 55,0 % и 35,3 % по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы. Гель диклофенака также достоверно уменьшал отечность лап крыс через 2, 3 и 4 часа после индукции воспаления на 35,7 %, 55,0 % и 41,2 %, соответственно.

Выводы. Результаты экспериментов показали, что 5 % гель гимантана проявляет противоболевую и противовоспалительную активность, сопоставимую с активностью 1 % геля диклофенака натрия.

Сравнительная оценка антигипоксической активности новых производных 1,2,4-триазола у лабораторных животных при моделировании нарушений мозгового кровообращения

Мельникова В. М.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», медицинская академия им. С. И. Георгиевского, кафедра фармакологии, vika412@mail.ru

Актуальность. В настоящее время заболевания, связанные с нарушением мозгового кровообращения, занимают одно из лидирующих мест среди общей заболеваемости населения. Зачастую нарушения гемодинамики головного мозга сопровождаются гипоксией. Поэтому поиск лекарственных веществ, которые бы уменьшали гипоксию, является актуальной задачей современной фармакологии.

В результате исследований, проведенных Сапегиным И. Д., установлено, что общая широкополосная вибрация (ОШВ) вызывает трудноустраняемый спазм сосудов и замедление мозгового кровотока, ведущие к развитию гипоксии. Это позволило выбрать ОШВ в качестве экспериментальной патологической модели для оценки активности новых химических соединений — производных 1,2,4-триазола (АПК-38, ЮПК-2). Учеными Запорожского государственного медицинского университета был разработан и введен в медицинскую практику препарат тиотриазолин, который широко исследован и показал высокую антигипоксическую активность. Именно этот препарат и был выбран в качестве сравнения в данной работе.

Цель и задачи исследований. Целью нашего исследования являлась сравнительная оценка антигипоксической активности новых производных 1,2,4-триазола (АПК-38, ЮПК-2) у лабораторных животных при моделировании нарушений мозгового кровообращения, вызванных воздействием общей широкополосной вибрации.

Материалы и методы. Исследования проводились на бодрствующих кроликах породы шиншилла с предварительно вживленными электродами в кору, талямус и гипоталямус. Общую широкополосную вибрацию моделировали при помощи специального стенда, разработанного на кафедре фармакологии. Исследуемые субстанции (АПК-38, ЮПК-2) и препарат сравнения тиотриазолин вводили внутривенно из расчета 25 мг/кг массы тела. Напряжение кислорода в тканях мозга регистрировали полярографическим методом. Было выполнено 5 серий экспериментов на фоне четырехчасового воздействия ОШВ: на фоне каждого действующего вещества и контрольные исследования без применения препаратов и без воздействия вибрации.

Результаты исследований. ОШВ без применения препаратов вызывало достоверное и прогрессирующее уменьшение напряжения кислорода во всех исследуемых структурах мозга. Обе исследуемые субстанции, в большей степени ЮПК-2, уменьшали снижение напряжения кислорода: АПК-38 — примерно на треть, ЮПК-2 — примерно на половину.

Выводы. 1. Общая широкополосная вибрация вызывает гипоксию в коре полушарий, талямусе и гипоталямусе. Антиишемическая активность новых производных триазола — высокая: у АПК-38 существенно не отличается от активности препарата сравнения тиотриазолина, а у ЮПК-2 — превосходит ее. 2. Данные, полученные в результате исследования, свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения новых производных триазола АПК-38 и ЮПК-2 в качестве потенци-

альных средств для профилактики цереброваскулярных нарушений, связанных с гипоксией головного мозга.

Влияние нанодисперсной аморфной формы кальция глюконата на фунгицидную активность нейтрофилов при интоксикации дихлорэтаном

Меньшикова И. А., Муфазалова Н. А., Муфазалова Л. Ф., Батракова К. В., Гирфанова А. С.

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, i-menshikova@bk.ru

Актуальность. Дихлорэтан (ДХЭ) широко применяется в промышленной производстве хлорвинила и полихлорвиниловой продукции. При острых отравлениях отмечена высокая летальность, а длительное воздействие низких доз оказывает плейотропное негативное влияние на организм, в том числе усиливает процессы резорбции костной ткани с формированием остеопении и остеопороза. Рядом авторов показана эффективность нанодисперсной аморфной формы кальция глюконата (СаМАГ) для коррекции остеотоксического действия ДХЭ. Актуальным остается и поиск возможных путей коррекции иммуноповреждающего действия ДХЭ, которое вносит существенный вклад в развитие инфекционных осложнений и смертность при интоксикации. Особого внимания заслуживает состояние нейтрофилов, которые не только играют ведущую роль в защите организма, но и участвуют в процессах врожденного и приобретенного иммунитета, и, реагируя на малейшие изменения гомеостаза, отражают состояние всей иммунной системы. ДХЭ, активируя процессы свободно-радикального окисления липидов, может нарушить защитную активность нейтрофилов, ведущая роль в которой принадлежит продукции активных форм кислорода.

Цель исследования. Изучить влияние СаМАГа на фунгицидную активность полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) в отношении грибов Candida albicans в условиях хронической интоксикации ДХЭ.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 45 белых половозрелых неинбредных крысах-самках. Животные были разделены на 3 группы: 1 — контроль (интактные животные), 2 — ДХЭ, 3 — ДХЭ+СаМАГ. ДХЭ вводили внутрижелудочно ежедневно в течение 60 дней в суммарной дозе 50 мг/кг (0,1 ЛД50). СаМАГ — в виде суспензии в дозе 253 мг/кг массы в день в течение последнего месяца опыта. Определяли количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови, кислородзависимый метаболизм, фунгицидную активность ПМЯЛ (в условиях функционирования и блокады оксидантных факторов микробицидности) в отношении C. albicans, содержание миелопероксидазы (МП) и катионных белков (КБ) в ПМЯЛ. Результаты регистрировали на следующий день после окончания введения ДХЭ. Для статистической обработки использовали стандартный пакет MS Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. Хроническая интоксикация ДХЭ приводила к формированию лейкопении, преимущественно за счет снижения числа нейтрофилов, подавлению оксидантных механизмов киллинга ПМЯЛ, кислородзависимого метаболизма при сохранении активности МП, что свидетельствует об угнетении пероксидазонезависимых оксидантных факторов микробицидности ПМЯЛ. Отмечена депрессия токсикантом и неоксидантных микробицидных систем ПМЯЛ, снижение уровня КБ в них.

Применение СаМАГа нормализовало уровень лейкоцитов преимущественно за счет числа лимфоцитов. Однако, сохранялось подавление оксидантных механизмов киллинга ПМЯЛ. Это было обусловлено угнетением пероксидазозависимых факторов микробицидности нейтрофилов: выявлено снижение активности МП в ПМЯЛ при восстановлении интенсивности образования активных форм кислорода. В условиях блокады оксидантных механизмов киллинга СаМАГ восстанавливал фунгицидную активность нейтрофилов, что сопровождалось повышением уровня КБ в ПМЯЛ.

Выводы. Использование Кальций-МАГа, эффективного средства коррекции остеопении и остеопороза при хронической интоксикации ДХЭ, существенно уменьшает негативное влияние ДХЭ на фунгицидную активность нейтрофилов (устраняет лейкопению, восстанавливает активность кислородзависимого метаболизма и неоксидантных механизмов микробицидности).

Афобазол у больных с тревожными расстройствами: клинико-фармакологические закономерности терапевтического действия разных доз препарата

Метлина М. В., Дорофеева О. А., Телешова Е. С., Незнамов Г. Г.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, mariannamet@mail.ru

В экспериментальных условиях на различных моделях тревожных состояний у лабораторных животных анксиолитическое действие афобазола реализуется в широком диапазоне доз от 0,5 мг/кг до 10,0 мг/кг. В клинической практике препарат применяется преимущественно в дозах 30 — 60 мг в сутки, при этом отсутствуют результаты сравнительного анализа терапевтического действия и эффективности разных доз препарата у больных с тревожными расстройствами.

Целью настоящей работы являлась характеристика особенностей действия и эффективности афобазола в дозах 30мг и 60мг в сутки у больных тревожными расстройствами разной структуры.

Действие препарата изучено у 120 больных (42 мужчины и 78 женщин) с генерализованным тревожным (ГТР – F41.1), тревожно-фобическим (ТФР – F40.01) и тревожно-ипохондрическим расстройствами (ТИР — F45.2), средний возраст — 34,2 ± 8,94 года. Афобазол в дозе 30мг получали 90 больных, в дозе 60 мг — 30 больных. Препарат применялся на протяжении 14 дней в суточных дозах, распределенных на 3 приема в течение дня. Распределение больных в группы, получавших разные дозы препарата осуществлялось случайным образом. Для оценки действия препарата использовались шкалы: оценки выраженности симптоматики (ШОВС), тревоги Гамильтона (HARS), астении (ВАША) и MFI-20, общего клинического впечатления (CGI).

Установлено, что по скорости развития терапевтических изменений и выраженности редукции психопатологической симптоматики у больных ГТР препарат в дозе 30 мг обладает преимуществами по сравнению с его применением в дозе 60 мг. У больных ТФР и ТИР отмечается тенденция к более быстрому проявлению терапевтического эффекта препарата в дозе 30 мг при отсутствии принципиальных различий на выраженность изменений основных психопатологических расстройств.

К завершению периода исследования (14 день терапии) при ГТР в результате применения препарата в дозе 30мг достигалась более полная редукция психопатологической симптоматики по сравнению с дозой 60мг. В отличие от этого к 14 дню терапии у больных ТФР и ТИР результаты действия разных доз афобазола принципиально не различались.

Выявлены существенные особенности эффективности терапии разными дозами препарата больных с тревожными расстройствами в зависимости от их синдромологических характеристик. При ГТР большое и очень большое улучшение по подшкале CGI «Общее улучшение» отмечалось у 76,7 % больных при применении афобазола в дозе 30мг в сутки в отличие от 40 % больных, получавших препарат в дозе 60мг; значительный и умеренный эффект по подшкале CGI «Терапевтический эффект» — у 80 % больных, получавших препарат в дозе 30мг, и у 50 % больных, получавших афобазол в дозе 60мг ($\chi^2 = 4,9$; $\chi^2 = 8,1$ при $p \leq 0,05$). При ТФР и ТИР терапевтические результаты при применении разных доз препарата значимо не различались. При ТФР очень большое и большое улучшение при применении доз препарата 30мг и 60мг отмечалось соответственно у 36,7 % и 40 % больных, значительный и умеренный терапевтический эффект — у 53,3 % и 50 % больных. При ТИР у большинства больных преобладала незначительная терапевтическая эффективность. Умеренный терапевтический эффект наблюдался при дозе 30 мг в 30 % случаев, при дозе 60мг в 20 % случаев.

Таким образом, сравнительный анализ терапевтического действия разных доз афобазола (30 мг и 60 мг в сутки) свидетельствует об особенностях их эффективности у больных с разной структурой тревожных расстройств. По темпу, выраженности редукции психопатологической симптоматики и терапевтическим результатам доза препарата 30мг является предпочтительной у больных ГТР. У больных ТРФ и ТИР отсутствуют существенные различия в особенностях действия и эффективности афобазола в диапазоне исследованных доз.

Нейропротекторное действие агониста аденозиновых A_1- рецепторов циклопентиладенозина, лидокаина и их сочетания в эксперименте

[1]Минакина Л. Н., [2]Гольдапель Э. Г.

[1]*Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, minakinal@mail.ru;*
[2]*Иркутский научно-исследовательский противочумный институт, Иркутск, tapuz82@mail.ru*

Актуальность. Заболевания системы кровообращения достаточно распространены во всем мире и являются одними из наиболее опасных для населения. Особенно неблагоприятная ситуация сложилась с сосудистыми заболеваниями головного мозга, различных по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и последствиям. Сложной и спорной остается проблема защиты клеток мозга от повреждающих воздействий. Существует два вида ишемии головного мозга — фокальная и глобальная. В последней, в отличие от фокальной, гибнут все нейроны головного мозга. С 80-х годов прошлого столетия известны три модели полной глобальной ишемии головного мозга (ПГИГМ): модель окклюзии двух сосудов, модель окклюзии четырех сосудов и модель остановки сердца.

Цель работы. Оценить влияние лидокаина, агониста аденозиновых A_1-рецепторов циклопентиладенозина (CPA) и их совместного применения на модели полной глобальной ишемии головного мозга у мышей.

Материалы и методы. Исследование проведено на 68 взрослых здоровых беспородных мышах массой 18 – 30 г. В опыте использована новая модель ПГИГМ — угнетение деятельности сердечной мышцы с использованием интракардиального введения этиленгликоль тетраацетата (EGTA) концентрацией 0,04 М в объеме 100 мкл (новая методика). В данной модели применяли ингаляционный наркоз фторотаном перед каждой внутрисердечной инъекцией. Животные были рандомизированы на четыре группы: 1-я контрольная (n = 18) — введение EGTA; 2-я (n = 15) — лидокаин подкожно в дозе 50 мг/кг, спустя 15 мин — EGTA в объеме 100 мкл; 3-я (n = 31) — CPA в дозе 2,4 мг/кг подкожно, через 3 ч — EGTA; 4-я (n = 22) — CPA в дозе 2,4 мг/кг затем, через 2 ч 45 мин, лидокаин подкожно в дозе 50 мг/кг, и через 15 мин — EGTA. Продолжительность жизни оценивали с момента введения препарата до последнего акта видимого гаспинга, выживаемость — с момента введения препарата до наступления двух суток. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ «Медико-биологическая статистика» S. A. Glantz. В качестве критерия оценки продолжительности жизни и выживаемости применяли логранговый тест с поправкой Йейтеса. Различия между группами учитывали при (P < 0,05). Для построения кривых и медианы выживаемости ($Me_{выж}$) применяли оценку Каплана – Мейера.

Результаты и обсуждение. Наибольшее значение ($Me_{выж}$) среди опытных групп наблюдалось при совместном применении CPA с лидокаином — 145 с. Относительно контрольной, второй и третьей групп разница составила в 4,7; 1,6 и 1,8 раз больше соответственно. Во всех опытных группах, кроме контрольной, наблюдались выжившие животные. При этом наибольший процент выживших — в группе с применением CPA (38,7 %), в то время как, лидокаин и его комбинированное использование с CPA в 1,3; 4,3 раз меньше соответственно. При этом, процент выживших коррелировал со значением медианы выживаемости (r = –0,99; p = 0,06). Сравнение кривых выживаемости в группах с лидокаином, CPA и их комбинации относительно контрольной показало значимое различие каждой (Z = 5,68; P = 0,00; Z = 7,60; P = 0,00; Z = 6,70; P = 0,00), в то время как между собой, воздействия равноценны (Z = –0,16; P = 0,87; Z = 6,78; P = 0,44; Z = 1,04; P = 0,30).

Выводы. Применение лидокаина, CPA и их комбинированное введение оказывают нейропротекторный эффект, значимо увеличивают продолжительность жизни животных на данной модели полной глобальной ишемии головного мозга. Более того, если животное преодолевало значение медианы выживаемости, то вероятность выжить в группах с лидокаином и CPA выше в 3,3 и 3,9 раз соответственно, чем при совокупном их влиянии.

Этосумектин — перспективный нематоцид и инсектоакарицид

Мирзаева К. М., Джафаров М. Х., Мирзаев М. Н., Василевич Ф. И.

Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К. И. Скрябина, Москва, xyzbio@inbox.ru

Актуальность. На сегодняшний день авермектины являются наиболее востребованным классом противопаразитарных субстанций, что связано, прежде всего, с их рекордно высокой эффективностью в чрезвычайно низких дозах (0,01 – 0,3 мг/кг) против широкого спектра наиболее вредоносных паразитов — нематод, насекомых и клещей.

Однако, к сожалению, в последнее время во многих странах мира отмечается значительное возрастание числа резистентных к авермектинам форм паразитов, и данная глобальная проблема требует поиск и внедрение инновационных противопаразитарных субстанций.

Цель. Исследование антипаразитарной активности нового полусинтетического авермектина — «Этосумектина», полученного в ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА имени К. И. Скрябина.

Материалы и методы. Этосумектин синтезирован по разработанной нами технологии (заявка на патент № 2017130506 от 29.08.2017г, РФ). Эффективные биоцидные дозы определяли на олигохетах вида Tubifex tubifex по способу, разработанному авторами [патент RU 2637087 (C1)] и на лабораторной культуре постельных клопов Cimex lectularius L. Олигохеты выдерживали в серии растворов, содержащих разные количества Этосумектина, а на насекомые микродозатором топикально наносили по 0,5 мкл растворов разной концентрации. Антипаразитарную активность изучали на беспородных белых лабораторных мышах-самцах массой 20 – 23 г, зараженных нематодой Aspicularis tetraptera, и с применением лабораторной культуры крысиных блох Xenopsylla cheopis Roth. Препараты вводили перорально в желудок с помощью желудочного зонда.

Результаты и обсуждение. *Эффективная доза*. В опытах *in vitro* на олигохетах вида Tubifex tubifex установлено, что раствор Этосумектина в концентрации 0,003 мг/мл, полученный разведением 1 %-ного спиртового раствора дистиллированной водой, вызывает гибель (паралич) червей через 180 минут с 100 % эффективностью. В другом опыте *in vitro* на эктопаразитах — постельных клопах Cimex lectularius L. установлено, что рассчитанное по кривой «концентрация – гибель» величина СК50 Этосумектина составляет 0,00006 %, а СК95 – 0,000099 % при топикальном нанесении в дозе 0,5 мкл. Величина смертельной дозы Этосумектина для клопов Cimex lectularius L. составляет порядка 15 нг/особь.

Нематоцидная эффективность. Пероральное введение лабораторным мышам, зараженных нематодой Aspicularis tetraptera (50 – 85 % интенсинвазированность, 100 % экстенинвазировнность), Этосумектина, полученного разведением 1 % раствора вещества 2 % крахмальным клейстером, в дозе 0,3 мг/кг, приводит к полному очищению грызунов от гельминтов через 7 дней. После введения препаратов изменений в физиологическом состоянии мышей отмечено не было.

Репеллентная активность. При подсадке 30 крысиных блох к мышам через 15 минут после их обработки раствором Этосумектина обнаружено отпугивающее действие данного раствора: в течение 7 дней наблюдения блохи на обработанных мышей не нападали, в отличие от не обработанных мышей контрольной группы.

Акарицидное действие. Контактирование клещей Dermacentor pictus с поверхностью, обработанной раствором Этосумектина, вызывает их гибель через 50 минут при разведении 1:10 стандартного 1 % раствора, 175 минут — разведении 1:20.

Выводы. Этосумектин является перспективной субстанцией для разработки противопаразитарных препаратов широкого спектра действия. Он также обладает репеллентным (отпугивающим) свойством.

В. В. Закусов — Человек, Учёный, Учитель. Развитие идей в области фармакологии мозгового кровообращения

Мирзоян Р. С.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, cerebropharm@mail.ru

В этом году мы отмечаем 115-летие со дня рождения выдающегося фармаколога XX века Василий Васильевича Закусова. Василий Васильевич создатель большой научной школы, Института фармакологии и Всесоюзного общества фармакологов. Мировое признание получили работы В. В. Закусова и его учеников в области нейрофармакологии и разработки синаптической теории действия веществ. Под его руководством были выполнены приоритетные исследования, посвященные роли системы ГАМК в механизме действия анксиолитиков. Под руководством Василия Васильевича химиками и фармакологами Института были синтезированы, изучены и внедрены в клиническую практику препараты (феназепам, натрия оксибутират, тримекаин, гигроний, этаперазин, этмозин, этацизин, пикамилон), которые успешно применяются в медицинской практике. Велики заслуги В. В. Закусова в подготовке научных кадров. В настоящее время его ученики и последователи заведуют кафедрами и лабораториями в Москве, Санкт-Петербурге, Ставрополе, Волгограде и других городах бывшего Советского Союза. Предложенные и успешно развиваемые В. В. Закусовым исследования Института, которые были направлены на решение основных задач фармакологии и медицины, не потеряли своей актуальности и сегодня. По инициативе и при активной поддержке В. В. Закусова 50 лет тому назад в Институте была организована группа по изучению фармакологии мозгового кровообращения, которая в 1986 г. была преобразована в лабораторию фармакологии цереброваскулярных расстройств. Настоящее сообщение посвящено дальнейшему развитию направления, предложенного В. В. Закусовым.

Актуальность. Большая распространенность, высокая смертность и инвалидность при сосудистых заболеваниях головного мозга и мигрени свидетельствуют о важности этой проблемы.

Цель. Фармакологическая коррекция ишемических поражений мозга и мигрени, в основе которых лежит воздействие на две разнонаправленные нейромедиаторные системы регуляции мозгового кровообращения.

Материалы и методы. Опыты проводились на наркотизированных нелинейных крысах-самцах. Локальный и регионарный мозговой кровоток регистрировали с помощью лазерного допплеровского флоуметра ALF-21 и ультразвукового флоуметра T106 (фирмы «TransonicSystemInc.», США) с одновременной регистрацией артериального давления. Запись производили на полиграфе фирмы «BIOPAK» (США), соединенным с персональным компьютером.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что блокатор $ГАМК_A$-рецепторов бикукуллин устраняет и или существенно ослабляет сосудорасширяющий эффект известных цереброваскулярных препаратов (пикамилона, мексидола, афобазола и S-амлодипинаникотината) и новых химических соединений (5-гидроксиадамантан-2-она, конъюгаты ГАМК с арахидоновой кислотой, докозагексаеноилдофамином и простагландином E_2). Выявлено также, что агонист и антагонист глутаматных рецепторов понижают тонус сосудов мозга в условиях ишемии и этот эффект реализуется через систему $ГАМК_A$-рецепторов церебральных сосудов. Способность ГАМК- и глутамат-ергических веществ вызывать однонаправленные изменения мозгового кровообращения указывает на отсутствие антагонистических взаимоотношений между этими системами на уровне сосудов мозга при ишемии мозга.

Скрининг, проведенный совместно с сотрудниками опытно-технологического отдела среди производных 5-гидроксиадамантан-2-она, позволил выявить новый эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она, который обладает выраженной цереброваскулярной противоишемической активностью, реализуемой через ГАМК-ергические механизма сосудов мозга, и не понижает уровень артериального давления. При мигрени первичной реакцией сосудов мозга на серотонин является констрикторная реакция сосудов мозга, за которой следует компенсаторное расширение. В соответствии с этим ранее был предложен антагонист серотонина тропоксин, который проходит клинические испытания. В настоящее время выявлено новое соединение — ЛК-933, которое в отличие от тропоксина, наряду с антисеротониновым действием обладает также и анксиолитической активностью. Последнее свойство является очень ценным для препарата, предлагаемого для лечения больных мигренью, так как тревожность является одной из характерных черт пациентов, страдающих этим недугом.

Выводы. 1. Цереброваскулярный противоишемический эффект пикамилона, мексидола, афобазола, S-амлодипинаникотината осуществляется через ГАМК-ергические системы сосудов мозга. 2. Дисбаланс между возбуждающими и тормозными процессами при ишемическом поражении мозга присущ только нервной ткани и не распространяется на сосудистую систему мозга. 3. Синтезирован и изучен эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она, обладающий выраженной цереброваскулярной противоишемической активностью и лишенный гипотензивного действия. 4. Выявлено новое противомигреневое средство — ЛК-933, которое, наряду с антисеротониновым действием, обладает также и анксиолитической активностью.

Изучение особенностей кардиопротекторного действия триметазидина и афобазола у крыс с алкогольной кардиомиопатией

Мирошкина И. А., Ионова Е. О., Цорин И. Б., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Сорокина А. В., Крыжановский С. А., Дурнев А. Д.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, iris10.81@mail.ru

В последние десятилетия в ряду сердечно-сосудистых заболеваний выделена новая нозологическая единица — алкогольная кардиомиопатия (АКМП). В настоящее время для лечения АКМП применяют p-FOX ингибитор триметазидин, который эффективно купирует патогномоничную для неё дилатационную сердечную недостаточность [Li H. et al., 2016], однако не обладает достаточной антиаритмической активностью, в силу чего не предупреждает развитие сопутствующих АКМП злокачественных нарушений сердечного ритма. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» был создан и фармакологически изучен оригинальный селективный анксиолитик афобазол. Согласно результатам ранее выполненных нами исследований, препарат, помимо собственно анксиолитического действия, проявляет противоишемическую и антиаритмическую активность, обусловленную его сродством к σ_1-рецепторам [Крыжановский С. А с соавт., 2012; Середенин С. Б. с соавт., 2013].

Целью работы является сравнительное изучение кардиопротективных эффектов ингибитора p-FOX триметазидина и афобазола у крыс с АКМП, находящихся в условиях абстинентного синдрома.

При помощи эхокардиографии показано, что у контрольных алкоголизированных крыс через 24 недели систематического потребления этанола (5,0 – 6,5 г/кг/сутки) формируется дилатационная АКМП. В течение последующих 28 дней абстиненции у алкоголизированных контрольных животных не отмечено существенных изменений внутрисердечной гемодинамики. Афобазол (15 мг/кг/сутки; в/б; 28 дней) и триметазидин (30 мг/кг сутки; в/б; 28 дней) в условиях 28-дневной абстиненции, последовавшей за 24 неделями принудительной алкоголизации, напротив, статистически значимо способствовали обратному ремоделированию сердца. Данные эхокардиографии нашли подтверждение при проведении морфометрических исследований. Так, например, если у контрольных животных со сформировавшейся АКМП относительная площадь полости левого желудочка составляла в среднем 22,5 ± 2,8 %, то у крыс, получавших афобазол, данный показатель был равен 10,0 ± 2,6 % ($p \approx 0{,}004$). При проведении электрофизиологических исследований было показало, что у контрольных алкоголизированных животных порог электрической фибрилляции сердца был статистически значимо ($p \approx 0{,}009$) ниже, чем у интактных крыс. В группе крыс, получавших афобазол, порог электрической фибрилляции желудочков сердца был статистически значимо выше, чем в контроле ($p \approx 0{,}030$) и не отличался от такового в интактной группе. Триметазидин подобной активностью не обладает.

Таким образом, триметазидин и афобазол в условиях настоящего эксперимента способствуют обратному ремоделированию сердца, однако афобазол, в отличие от триметазидина, вос-

станавливает электрическую стабильность кардиомиоцитов и, как следствие этого, уменьшает риск развития злокачественных нарушений сердечного ритма.

Исследование острой токсичности препарата ГМЛ-1

Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Алексеева С. В., Волкова А. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, iris10.81@mail.ru

В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова разработано новое лекарственное средство ГМЛ-1 — быстродействующий анксиолитик на основе производного пирроло[1, 2-а]пиразина, лиганда 18 кДа транслокаторного белка (TSPO).

Цель настоящей работы — изучение острой токсичности препарата ГМЛ-1. Задачи исследования — определить среднелетальные дозы, а также установить выраженность токсического действия и переносимость препарата при однократном введении, зарегистрировать сроки развития интоксикации и гибели животных с подробным описанием наблюдаемой клинической картины, и определить класс токсичности ГМЛ-1.

Материалы и методы. Исследование проводили на белых беспородных мышах (n = 48) и крысах (n = 48) обоего пола. ГМЛ-1 или 1 % раствор крахмала в качестве контроля вводили однократно в максимально возможных объемах для каждого из способов введения и для каждого из видов животных перорально и внутрибрюшинно (Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. 2012). Введённые дозы составили 40 мг/кг в пересчете на активное вещество при пероральном введении мышам и крысам и 10 мг/кг в пересчете на активное вещество при внутрибрюшинном введении мышам и крысам. Массу тела животных определяли перед введением препарата ГМЛ-1 или 1 % раствора крахмала. В первую неделю наблюдения мышей и крыс взвешивали ежедневно, со второй недели наблюдения и до окончания эксперимента — еженедельно. Суточное потребление корма и воды фиксировали до введения препарата, а также в первые, седьмые и четырнадцатые сутки. Эвтаназию и патологоанатомическое вскрытие всех животных проводили через 14 суток после однократного введения препарата.

Результаты. При изучении острой токсичности препарата ГМЛ-1 на беспородных белых мышах и крысах обоего пола при пероральном введении определение средней смертельной дозы не представлялось возможным из-за отсутствия гибели животных в условиях достижения максимально возможных концентраций и максимально допустимых объемов введения. При изучении острой токсичности препарата ГМЛ-1 на беспородных белых мышах и крысах обоего пола при внутрибрюшинном введении в максимально допустимых объемах и максимально возможных концентрациях определение средней смертельной дозы также не представлялось возможным из-за отсутствия гибели животных. В первые двое суток после введения препарата отмечалось резкое уменьшение потребления корма и воды, а также резкое снижение массы тела и её прироста у всех опытных животных. К окончанию эксперимента не было выявлено закономерных различий в показателях прироста массы тела и потребления корма и воды по сравнению с контрольными значениями. Морфологическая картина внутренних органов, обнаруженная при патологоанатомическом вскрытии всех экспериментальных животных, не отличалась от таковой, наблюдаемой у контрольных животных.

Выводы. В результате исследования установлено, что препарат ГМЛ-1 при пероральном и внутрибрюшинном введении является малотоксичным и по классификации Сидорова К. К. (1973 г.) может быть отнесен, соответственно, к 4 классу токсичности. В соответствии с ГОСТом 12.1.007–76 препарат ГМЛ-1 относится к 3 классу опасности для перорального способа введения.

Исследование хронической токсичности препарата ГМЛ-1

Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Алексеева С. В., Волкова А. В., Шредер О. В., Качалов К. С., Захаров А. Д., Алексеев И. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, iris10.81@mail.ru

В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова синтезировано новое лекарственное средство ГМЛ-1 — быстродействующий анксиолитик на основе производного пирроло[1, 2-а]пиразина, лиганда 18 кДа транслокаторного белка (TSPO).

Цель настоящей работы — проведение оценки хронической токсичности препарата ГМЛ-1. Задачи исследования — определить токсические эффекты ГМЛ-1 при многократном введении, выявить органы-мишени токсических воздействий, оценить местное раздражающее действие, а также обратимость выявленных токсических эффектов.

Материалы и методы. Исследование проводили на белых беспородных крысах обоего пола (n = 48), а также кроликах породы Шиншилла обоего пола (n = 36). Исследуемый препарат ГМЛ-1 вводили перорально в дозе, соответствующей терапевтической — 1 мг/кг (в пересчете на активное вещество) и превышающей ее в десять раз — 10 мг/кг (в пересчете на активное вещество) ежедневно в течение одного месяца. Контрольной группе животных вводили 1 % раствор крахмала аналогичным способом.

Результаты. В результате проведенных исследований установлено, что препарат ГМЛ-1 не вызывает изменений общего состояния и внешнего вида животных, а также не оказывает влияния на массу тела экспериментальных крыс и кроликов. Препарат не вызывает выраженных изменений поведения экспериментальных крыс в тесте «открытое поле». ГМЛ-1 в изученных дозах не влияет на потребление корма и, вместе с тем, увеличивает потребление воды опытными крысами. ГМЛ-1 не вызывает патологических изменений, регистрируемых по показателям электрокардиограммы во втором отведении, не влияет на артериальное давление, не вызывает значительных изменений ректальной температуры у крыс, не оказывает повреждающего действия на систему крови крыс и кроликов и не вызывает существенных изменений биохимических показателей сыворотки крови крыс и кроликов, а также физико-химических свойств мочи у крыс. В результате проведенного патологоанатомического вскрытия, последующих макроскопических и микроскопических исследований установлено, что ГМЛ-1 не вызывает закономерных изменений строения внутренних органов крыс и кроликов, головного мозга крыс, а также не обладает местно-раздражающим действием.

Таким образом, в результате проведенных исследований не выявлено токсических эффектов на органы и ткани экспериментальных животных, не обнаружено данных, препятствующих клиническим испытаниям нового лекарственного средства ГМЛ-1.

Изучение анксиолитической активности новых производных диазепинобензимидазола под шифрами ДАБ-21 и ДАБ-31

[1]Мирошников М. В., [3]Диваева Л. Н., [3]Анисимова А. А., [3]Морковник А. С., [1]Скрипка М. О., [1]Золотова Е. А., [1,2]Мальцев Д. В., [1,2]Спасов А. А.

[1]*Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, mihailmiroshnikov@mail.ru;*
[2]*Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград;*
[3]*НИИ физической и органической химии Южного федерального университета Ростов-на-Дону*

Актуальность. На основании ранее проведенных экспериментов, был проведен скрининг веществ производных диазепинобензимидазола под шифрами ДАБ в результате которого была продемонстрирована высокая противотревожная активность для производных в основе которых лежат две привилегированные подструкктуры диазепина и бензимидазола — ДАБ-21 и ДАБ-31.

Цель работы. Исследовать влияние новых производных диазепинобензимидазола под шифрами ДАБ-21 и ДАБ-31 на уровень тревожности в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт», а также «Темная-светлая камера».

Материалы и методы. Эксперименты проводились на половозрелых, неинбредных мышах-самцах массой 18 – 22 г. Животные рандомно распределялись на 4 группы (1 контрольная и 3 опытные) в общем количестве 84 животных. Соединения синтезированы в НИИ ФОХ ЮФУ (г. Ростов-на-Дону) науч. сотр. к.х.н. Диваева Л. Н. Исследуемые вещества вводились внутрибрюшинно в дозах, эквимоляльных препарату сравнения диазепаму — 1 мг/кг и 2 мг/кг. Контрольные животные получали эквивалентный обьем физиологического раствора. Все вещества вводились внутрибрюшинно за 30 мин до начала экс-

перимента. Исследования проводились в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт», а также «Темная-светлая камера».

Длительность наблюдения за животными в тестах составляла 5 мин.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе GraphPadPrism v.5.0.

Результаты и обсуждение. В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» после введения соединений ДАБ-21 и ДАБ-31 достоверно повышалось время пребывания животных в светлом рукаве по сравнению с контрольной группой (в дозе 1 мг/кг в 2,1 и 2,5 раза соответственно, в дозе 2 мг/кг в 2,75 и 2,9 раза соответственно). Время нахождения в светлом отсеке для веществ ДАБ-21 и ДАБ-31 составило: для дозы, эквимоляльной дозе препарата сравнения, 1 мг/кг — 30,3 % и 36 % соответственно от общего времени наблюдения, для дозы, эквимоляльной дозе препарата сравнения, 2 мг/кг — 39,7 % и 44,3 % соответственно. В тесте «Темная-светлая камера» после введения вещества ДАБ-31, в дозировках, эквимоляльных препарату сравнения — диазепаму — 1мг/кг и 2 мг/кг, достоверно увеличивалось количество переходов между камерами в 2,7 и 3,4 раза. Так же, латентное время выхода исследуемых животных из темного рукава было заметно снижено после введения вещества ДАБ-31 в сравнении с препаратом диазепамом в 2,1 и 2,5 раза соответственно.

Выводы. Таким образом, после проведенных исследований было установлено, что производные диазепинобензимидазола под шифрами ДАБ -21 и ДАБ-31 обладают анксиолитическим эффектом, не только не уступающим, но и превосходящим препарат сравнения — диазепам по ряду наблюдаемых показателей. В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», исследуемые вещества ДАБ-21 и ДАБ-31 достоверно увеличивали время пребывания животных в светлом рукаве. В тесте «Темная — светлая камера» исследуемое вещество ДАБ-31 так же увеличивало время пребывания животных в светлой камере.

Прогностическое значение многопараметрического анализа рецепторных и мембранных эффектов веществ ин витро для их классификации по фармакологической активности

Митрохин Н. М.

Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, mitrokhin007@mail.ru

При поиске потенциальных лекарственных средств (ЛС) число типов рецепторов, с которыми оценивается взаимодействие вновь синтезированных химических соединений (ХС), в некоторых фирмах превышает 100. Исходя из того, что проведение исследований по всему их спектру — задача трудоемкая и выполнима лишь в единичных случаях, все большую актуальность приобретает разработка новых методов экспериментального прогноза биологической активности ХС. Одним из путей ее решения может быть комплексное исследование специфических и неспецифических мембранных эффектов. На первом этапе необходимо определить, обоснован ли прогноз активности при таком подходе.

Целью исследования явилось изучение возможности прогноза фармакологической активности ХС на основе комплексной оценки мембранных и рецепторных эффектов эталонных ЛС ин витро и применения дискриминантного анализа данных в 28-мерном пространстве.

В работе изучены эффекты субстанций 44 ЛС, относящихся к различным классам по фармакологической активности. На изолированных гладкомышечных препаратах крыс и морских свинок определяли взаимодействие с α_1-адрено-, H_1-гистамино- и M_3-холиновыми рецепторами. На эритроцитах оценивали влияние на реологические свойства мембран, проницаемость для протонов, кислотную резистентность, стоматоцитогенную, эхиноцитогенную, редуктазную, мембраностабилизирующую активность, характеристики мембран для переносчиков восстановительных эквивалентов по методу Розенталя.

Результатом эксперимента явилась матрица ранжированных показателей для 44 веществ по 28 параметрам. Данные проведенного корреляционного анализа (метод корреляционных плеяд) указывают на выраженные корреляционные связи между эффектами отдельных классов. Причем даже при коэффициенте корреляции 0.8 наблюдается корреляционная связь данных для веществ, принадлежащих к одному классу по фармакологической активности (антигистаминные средства, наркотические анальгетики и др.). Полученный результат свидетельствует в пользу того, что многопараметрическая характеристика действия испытанных субстанций лекарственных средств на мембраны и рецепторы может отражать специфические эффекты, характерные для каждого из изученных классов лекарственных средств.

Эта гипотеза была проверена с помощью метода дискриминантного анализа. Рассчитывали критерий Махаланобиса — отношение расстояния между векторами — средними различных классов к обобщенной дисперсии, вычисленное для всех веществ, входящих в выборку. Согласно полученным результатам отнесение веществ именно к характерному для них классу в соответствие с фармакологической активностью имеет высокую вероятность (0,80 – 1,00) с большим расстоянием Махаланобиса (592,1). При этом для 42 из 44 изученных веществ, относящихся к различным классам по фармакологической активности (холинолитики, наркотические анальгетики, сердечные гликозиды, местноанестезирующие, снотворные, антибактериальные сульфаниламидные препараты, средства, возбуждающие ЦНС, тормозящие ЦНС) многопараметрическая оценка активности ин витро с высокой вероятностью определяет использованную выборку тестов как приемлемую для дифференциации испытанных веществ согласно их фармакологической активности. Наиболее оптимальной совокупностью тестов, соответствующей задаче разбиения веществ по фармакологической активности, является оценка редуктазной активности, состояние мембран при осмотической и кислотной нагрузке, влияние на форму эритроцитов и рецепторных эффектов.

Таким образом, многопараметрическая оценка ин витро мембранных и рецепторных эффектов вновь синтезированных ХС и эталонных препаратов при применении метода дискриминантного анализа может дать возможность экспериментального прогноза их фармакологической активности.

Кубановые нитропроизводные — перспективные противоишемические средства

[1]Митрохин Н. М., [2]Романова Л. Б.

[1]*Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, mitrokhin007@mail.ru;*
[2]*Институт проблем химической физики РАН, Московская обл., Черноголовка, lbr@icp.ac.ru*

В последние годы резко возросло количество публикаций, посвященных созданию и исследованию биологической активности новых соединений, обладающих особой геометрией структуры. К таким соединениям можно отнести производные кубана, в отношении которых в литературе имеются данные о противораковой, антиспидовой, антивирусной, антиязвенной активности, об их антинаркотическом действии. Высокая энтальпия образования и плотность нитропроизводных кубана способствуют поиску на их основе мощных взрывчатых веществ, а также кардиопротективных средств.

Целью исследования явились синтез и изучение перспективности разработки оригинальных противоишемических средств — производных кубана с заместителями в положении 1 и 4.

Материалы и методы. Для выполнения поставленной цели исследования было синтезировано 19 оригинальных производных кубана на основе 1,4-кубандикарбоновой и 4-бромкубанкарбоновой кислоты, содержащих амидные и нитратные группы. Строение исследованных соединений было подтверждено путем элементного анализа, ИК и ЯМР спектрометрией и рентгеноструктурным анализом. Антигипоксическую активность соединений оценивали на модели острой асфиксии у мышей по тесту длительности периода сохранения биоэлектрической активности миокарда после перевязки трахеи. Аналитические эксперименты проведены на изолированных препаратах аорты крыс с регистрацией релаксации аорты после контрактуры раствором норадреналина (К ± АТФ-чувствительные каналы) или хлорида кальция (медленные Ca^+ ± каналы). Размеры зон ишемии и некроза при экспериментальном инфаркте мио-

карда у крыс определяли через 4 часа после окклюзии коронарной артерии.

Результаты и их обсуждение. Показано, что в условиях острой аноксии исследованные производные кубана, никорандил и нитроглицерин в отличии от мексидола и натрия оксибутирата не обладают противогипоксическим действием и не оказывают прямого активирующего действия на биоэнергетику сердечной мышцы. Прослеживается связь между структурой заместителей в положении 1 и 4 и активностью в отношении К ± каналов. Наивысшая активность, на порядок выше таковой никорандила, оказалась у производных кубанов Р-19 с радикалом –Br в положении 4 и радикалом $–C(O)NH(CH_2)_2ONO_2$ в положении 1. Проведен блокаторный анализ влияния некоторых соединений на контрактуру аорты после ее предобработки глибенкламидом — блокатором К ± каналов. Согласно полученным результатам ХС Р-19 и никорандил в присутствии глибенкламида приводят к значительному ослаблению релаксирующего действия норадреналина на препарат аорты с восстановлением чувствительности после отмывания. Наивысшие активности, в 2.3 и в 2.1 раза превышающие таковую никорандила в отношении Ca^+ ± каналов, оказались у соединения Р-3 с симметрично расположенными радикалами $–C(O)NH(CH_2)_3ONO_2$ и у соединения Р-35 с радикалом $–C(O)NH(CH_2)_3–C(O)NH(CH_2)_2ONO_2$ в положении 1 и –Br в положении 4. В опытах *in vivo* в изотоксических дозах на модели ишемии у крыс наблюдается снижение отношения зоны некроза к зоне ишемии в сравнении с контролем для никорандила в 1,5 раза, а для Р-19 в 2,1 раза. Для последнего также достоверно размер зоны ишемии уменьшился в 1,5 раза.

Таким образом, 1,4-замещенные нитропроизводные кубана способны взаимодействовать с К ± АТФ-чувствительными и медленными кальциевыми каналами, не оказывают прямого активирующего действия на биоэнергетику сердечной мышцы и являются перспективными соединениями для разработки оригинальных противоишемических средств.

Синтез и противосудорожная активность N-замещенных 4-амино-3-нитрокумаринов

Мокров Г. В., Воронина Т. А., Литвинова С. А., Ковалев И. Г., Неробкова Л. Н., Гудашева Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, g.mokrov@gmail.com

Актуальность. Поиск высокоактивных противоэпилептических препаратов является важной задачей современной фармакологии. Эпилепсия представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся повторными непровоцируемыми приступами нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных или психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов в сером веществе коры головного мозга. Распространенность эпилепсии в популяции высока и достигает 1 % [Г. Н. Авакян и др., *Журн. невропатол. и психиатр.*, 2003]. Судороги являются однотипными для определенного больного, но очень существенно различаются между отдельными пациентами. Современные противоэпилептические препараты включают вещества различных классов химических соединений и механизма действия, многие из которых известны довольно давно, но ни один из этих препаратов не отвечает в полной мере требованиям клиники.

Целью работы явился дизайн, синтез и исследование противосудорожной активности новых производных 4-амино-3-нитрокумаринов.

Материалы и методы. Для создания новых соединений был использован фармакофорный подход. Сконструированные *N*-замещенные 4-амино-3-нитрокумарины были синтезированы из 3-нитро-4-хлоркумаринов и ω-аминокислот или их эфиров. Для оценки противосудорожной активности синтезированных соединений использовали две экспериментальные модели на мышах (в/б): максимального электрошока (МЭШ) и антагонизма с коразолом.

Результаты и их обсуждение. Фармакофорная модель, использовавшаяся для дизайна новых соединений, обладающих противосудорожной активностью, сочетала гетероциклическое ядро кумарина и фрагмент аминокарбоновых кислот, характерный для многих противоэпилептических препаратов. С использованием этой модели нами было создано соединение ГГМ-1 (N-(3-нитрокумарин-4-ил)-4-аминомасляная кислота. Полученное вещество проявило противосудорожную активность в тесте МЭШ в дозах 60 и 80 мг/кг. Для оценки связи «структура-активность» нами был получен ряд других *N*-замещенных 4-амино-3-нитрокумаринов. Было установлено, что введение дополнительной нитро-группы или сложноэфирной группы приводит к исчезновению активности в тесте МЭШ. В то же время, одновременное введение в кумариновый гетероцикл двух нитро-групп и сложноэфирной группы (ГГМ-6, метиловый эфир *N*-(3,6-динитрокумарин-4-ил)-4-аминомасляной кислоты) приводило к появлению противосудорожного эффекта в тесте антагонизма с коразолом в дозах 20 и 40 мг/кг.

Выводы. Получены новые соединения, относящиеся к производным кумаринов. Выявлены соединения, обладающие противосудорожной активностью в дозах 20 – 80 мг/кг. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего развития производных кумаринов в качестве потенциальных противосудорожных средств.

Синтез и кардиотропная активность линейных метоксифенилтриазаалканов

Мокров Г. В., Лихошерстов А. М., Барчуков В. В., Столярук В. Н., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, g.mokrov@gmail.com

Актуальность. Создание и внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных кардиотропных лекарственных средств, сочетающих в себе антиишемические и антиаритмические свойства, является одной из наиболее приоритетных задач, стоящих перед современной кардиофармакологией. В последнее десятилетие клиницисты уделяют большое внимание возможности использования лекарственных средств, ингибирующих аномальный метаболизм свободных жирных кислот в миокарде, для лечения таких заболеваний сердечно-сосудистой системы как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром и алкогольная кардиомиопатия [Wang W., Lopaschuk G. D., 2007; Lopaschuk G. D. et al., 2010]. Лекарственные препараты, обладающие такой активностью, получили название парциальные ингибиторы окисления жирных кислот — p-FOX ингибиторы (partial fatty acid oxidation inhibitors).

Целью работы явился дизайн, синтез и изучение кардиотропной активности новой группы соединений, потенциально обладающих свойствами pFOX-ингибиторов.

Материалы и методы. Для создания новых соединений был использован фармакофорный подход. Сконструированные линейные метоксифенилтриазаалканы были синтезированы из алкоксизамещенных бензальдегидов и алифатических триаминов. Исследования фармакологических свойств синтезированных соединений были начаты с изучения их острой токсичности (мыши, в/б). Для оценки антиишемической активности использовалась модель изопротереноловой ишемии на крысах, а для выявления антиаритмической активности использовались стандартные аконитиновая, хлоридкальциевая модели аритмии и модель электрической фибрилляции желудочков сердца.

Результаты и их обсуждение. Для конструирования соединений, обладающих свойствами pFOX-ингибиторов, нами была предложена фармакофорная модель, комбинирующая структурные элементы двух клинически эффективных pFOX-ингибиторов триметазидина и ранолазина. С использованием этой модели нами было создано соединение АЛМ-802 (тригидрохлорид N^1 – (2,3,4-триметоксибензил)-N^2-{2-[(2, 3, 4-триметоксибензил)амино]-этил}-1,2-этандиамина), относящееся к группе линейных метоксифенилтриазаалканов. Полученное вещество проявило высокую антиишемическую и антиаритмическую активности во всех используемых моделях в дозах 1 – 2 мг/кг. АЛМ-802 обладало низкой острой токсичностью (LD_{50} = 119 мг/кг). Для оценки связи «структура-активность» нами был получен ряд других производных линейных метоксифенилтриазаалканов. Установлено, что изменение длины азаалканового линкера и количества и положения метокси-групп в ароматических фрагментах молекулы приводит к уменьшению или исчезновению активности соединений.

Выводы. Сконструирован потенциальный pFOX-ингибитор АЛМ-802, относящийся к группе линейных метоксифенилтриазаалканов. Данное соединение является перспективным

для дальнейшего развития в качестве потенциального лекарственного средства, сочетающего антиишемическое и антиаритмическое действие.

Биологическая активность слизистого секрета брюхоногих моллюсков рода *Achatina* в экспериментах *in vitro*

[1,2]Морковин Е. И., [1,2]Доценко А. М., [1]Борисов А. В., [1]Иванова Ю. Д., [1]Осадченко Н. А., [1]Токмаев А. Б.

[1]*Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;*
[2]*Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, e.i.morkovin@gmail.com*

Актуальность. Поиск новых природных источников биологически активных соединений представляет собой важную задачу как прикладных, так и фундаментальных исследований в биомедицине. Перспективным видом для изучения может выступать брюхоногий моллюск *Achatina fulica*, для компонентов слизистого секрета которого в нескольких зарубежных исследованиях были продемонстрированы антибактериальные, противоопухолевые и антиоксидантные свойства.

Цель: оценить цитотоксическую и иммунотропную активность материала, полученного от брюхоногих моллюсков рода *Achatina*, *in vitro*.

Материалы и методы. Моллюсков рода *Achatina* содержали в колонии кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ. Слизистый секрет собирали через 24 ч после полной очистки контейнеров содержания от субстрата и остатков пищи. Материал разводили с фосфатно-солевым буфером в отношении 1:3, интенсивно перемешивали в течение 1 ч, а затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 мин. Дальнейшую работу проводили с полученным супернатантом. Цитотоксическую активность изучали, используя в качестве тест-систем клетки линии MCF-7 и *Saccharomyces cerevisiae*, культивирование которых проводили в средах DMEM и YEPD соответственно, содержащих кратные разведения исследуемого материала. Влияние препарата на клеточное звено иммунитета изучали с использованием мононуклеаров, выделенных из периферической крови здоровых добровольцев, изучая лимфопролиферативный ответ и проводя реакцию розеткообразования с эритроцитами барана при инкубации в среде DMEM, содержащей кратные разведения изучаемого материала. Статистическую обработку результатов, построение кривых ингибирования и проведение регрессионного анализа производили с помощью программы GraphPad Prism 5.0.

Результаты и их обсуждение. Обнаружено, что культивирование клеток линии MCF-7 в присутствии слизистого секрета моллюсков рода *Achatina* сопровождалось дозозависимым снижением выживаемости клеток. Значение полуингибирующей концентрации составило 59,96 мг/мл в расчёте на массу нативной слизи, что соответствует 2,14 мг/мл сухого вещества. Подобные эффекты были ранее продемонстрированы в работах Dharmu, et al. (2007) и E-kobon, et al. (2016). В отношении *S. cerevisiae* ингибирующей активности не обнаружено, более того, начиная с концентрации 30 мг/мл, отмечалась статистически значимая стимуляция размножения данных организмов, сопровождавшаяся увеличением количества почкующихся клеток. Влияние изучаемого материала на пролиферацию лимфоцитов не выходило за рамки статистической погрешности, однако было обнаружено дозозависимое сокращение количества лимфоцитов, вступающих в реакцию розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК), величина полуингибирующей концентрации достигла 13,27 мг/мл.

Выводы. В результате работы установлено, что слизистый секрет моллюсков рода *Achatina* проявляет дозозависимую цитотоксическую активность в отношении клеток линии MCF-7, но не влияет на жизнеспособность эукариотических организмов *S. cerevisiae*. Исследуемый материал дозозависимо снижал количество Е-РОК, что говорит о наличии иммуномодулирующих свойств.

Таким образом, перспективным представляется дальнейшее изучение слизистого секрета моллюсков рода *Achatina* в качестве источника новых цитостатических и иммуномодулирующих соединений.

Влияние нового 5-HT_{2A} — антагониста, соединения РУ-31, на агрегацию тромбоцитов *in vitro*

[1,2]Морковина Я. В., [1]Семенова Ю. В., [1]Салихов Д. А., [1,2]Яковлев Д. С.

[1]*Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;*
[2]*Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, imjerry@mail.ru*

Актуальность. На поверхности тромбоцитов в большом количестве экспрессированы 5-HT_{2A}-рецепторы, что предположительно способствует серотонин-индуцированной агрегации на фоне повышенного содержания свободного серотонина в плазме крови на начальном этапе формирования мигренозного приступа. Исходя из этого, представляется целесообразным изучить спектр антиагрегантного действия разрабатываемого соединения РУ-31 (дигидрохлорид 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1, 2-а] бензимидазола) [Патент РФ № 2465901] на модели агрегации тромбоцитов с использованием следующих индукторов: аденозиндифосфат (АДФ), серотонин, имеющих тромбоцитарное депо в организме, а также сосудистым фактором свертывания — коллагеном.

Цель. Изучить свойства нового 5-HT_{2A}-антагониста — РУ-31 в сравнении с ципрогептадином и кислотой ацетилсалициловой при моделировании агрегации тромбоцитов *in vitro* с и использованием различных индукторов.

Материалы и методы. Влияние веществ на агрегацию тромбоцитов *in vitro* изучалось по методу В. А. Габбасова. В исследовании использовались образцы крови 5 кроликов (массой 3 – 3,5 кг), стабилизированные 3,2 %-ным раствором цитрата натрия, в соотношении 9:1. Обогащенную тромбоцитами плазму (300 мкл) помещали в кювету с магнитной мешалкой, добавляя исследуемое вещество в объеме 30 мкл — опытная группа, или дистиллированную воду — контрольная группа, с последующей инкубацией в течение 5 минут и введением индуктора (30 мкл). Регистрация агрегации тромбоцитов производилась путем измерения оптической плотности в кювете с помощью агрегометра «Biola». Исследуемое соединение РУ-31 (НИИ ФОХ ЮФУ, Ростов-на-Дону), ацетилсалициловая кислота (Sigma, США) и ципрогептадин (Sigma, США) изучались в концентрациях 10 мкмоль/л. В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали серотонин (Sigma, США) в конечной концентрации 10 мкмоль/л, АДФ (Sigma, США) в конечной концентрации 5 мкмоль/л и коллаген (Sigma, США) в конечной концентрации 20 мкг/мл. Для оценки активности соединений определяли процент ингибирования индуцированной агрегации тромбоцитов относительно показателей группы контроля. Статистическая обработка проводилась в программе Graph Pad Prism 6.0 с использованием однофакторного дисперсионного анализа с посттестом Ньюмена-Кеулса.

Результаты и обсуждения. На первом этапе исследования было изучено влияние соединения РУ-31 на выраженность агрегации тромбоцитов, вызванную АДФ и серотонином. При внесении в кювету соединения РУ-31 на модели АДФ — индуцированной агрегации отмечалось достоверное увеличение активности по сравнению с ципрогептадином в 2 раза и незначительное — с кислотой ацетилсалициловой. В условиях серотонин-индуцированной агрегации тромбоцитов для соединения РУ-31 наблюдалась статистически значимо большая активность в сравнении с ципрогептадином (в 1,7 раза) и кислотой ацетилсалициловой (в 6,75 раза). На втором этапе было изучено влияние соединений на активность тромбоцитов при моделировании агрегации сосудистым фактором свертывания — коллагеном. При сравнении ингибирующих активностей соединения РУ-31 и кислоты ацетилсалициловой наблюдалось достоверное превосходство последней (2,4 раза), но при сравнении с эффектом ципрогептадина отмечалось статистически значимое (3,45 раза) различие в пользу соединения РУ-31.

Выводы. Для соединения РУ-31 характерна выраженная антиагрегантная активность превосходящая по уровню действие ципрогептадина в условиях использования АДФ, коллагена и серотонина в качестве индукторов агрегации тромбоцитов *in vitro*.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки РФ ГК № 14.N08.11.0159.

Оценка осведомленности населения по вопросу использования лекарств

Мулланурова А. Ф., Шарафутдинова Г. Н., Кораблева А. А., Зиганшина Л. Е.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, НОЦ доказательной медицины Кокрейн Россия, Казань, safina.aliya@gmail.com

Актуальность. Большое число лекарств на прилавках аптек и агрессивное маркетинговое давление фармацевтических компаний (реклама) на потребителей вызывают трудности при выборе безрецептурных препаратов, а именно — наиболее эффективных, безопасных и приемлемых по цене. В связи с этим распространение и обеспечение населения достоверной, объективной, независимой информацией для поддержки принятия информированных решений и улучшения здоровья населения является крайне актуальной задачей.

Целью этого пилотного исследования было изучение знаний рядовых потребителей и их отношения к проблеме получения и использования информации для выбора безрецептурных лекарств в рамках обоснования разработки вмешательств по улучшению осведомленности потребителей о рациональном использовании лекарств и достоверной информации.

Материалы и методы. Мы провели опрос методом очного и заочного анкетирования: онлайн-опрос в сервисе GoogleForms. Анкета включала 10 вопросов: 3 открытых вопроса и 7 вопросов множественного выбора с возможностью добавления комментария. Обработку результатов проводили в Microsoft Office Excel.

Результаты. В исследовании приняли участие 100 человек (70 женщин и 30 мужчин). Большинство респондентов принадлежали к средней и старшей возрастной группам: 19 – 44 года (68 %) и 45 – 59 лет (19 %). Тридцать пять процентов респондентов имели отношение к здравоохранению (врачи и другие медицинские работники), остальные не были связаны профессионально с медициной и здравоохранением.

У 58 % опрошенных выбор безрецептурных лекарств в аптеке вызывал сложности, при этом 14 % из них были работниками здравоохранения. Основными трудностями, связанными с выбором лекарств, были отсутствие знаний о сравнительной эффективности (38 %) и безопасности (28 %) лекарств, отсутствие понимания различия цен на одно и то же лекарство (21 %). В качестве источников информации, которые потребители используют для выбора лекарств, были указаны «назначение врача» (64 %), «советы провизора» (30 %), «я сам врач» (14 %), «интернет» (14 %), «совет друзей и знакомых» (14 %), «реклама» (8 %), «нет ответа или другое» (7 %).

Потребность в дополнительной информации о лекарствах отметили 73 % респондентов. При этом, больше половины тех, у кого выбор лекарств не вызывал затруднений, также были заинтересованы в дополнительном информировании. В качестве удобного источника получения дополнительной информации о лекарствах наиболее часто указывали Интернет (СМИ, социальные сети, онлайн-семинары, 19 %), электронная почта (14 %) и печатные издания (9 %).

Выводы. Большинство респондентов имеют трудности с выбором безрецептурных лекарств в аптеке. Самыми частыми из них являются отсутствие знаний об эффективности и безопасности лекарств. Потребители заинтересованы в получении дополнительной информации о рациональном выборе безрецептурных препаратов независимо от наличия или отсутствия у них сложностей при выборе лекарств. Наиболее удобным источником дополнительной информации о лекарствах является Интернет.

Регулирование доклинических исследований в РФ

[1,2]Мурашев А. Н., [3]Чистяков И. Н., [2]Яворский А. Н.

[1]*Филиал Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН;*
[2]*Пущинский государственный естественно-научный институт;*
[3]*ООО «ЦДКИ», murashev@bibch.ru*

В РФ доклинические исследования лекарственных средств для медицинского применения контролируются Росздравнадзором путем проведения плановых выездных проверок организаций, их выполняющих. Предметом таких проверок является оценка соблюдения требований, установленных: Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; приказом Министерства здравоохранения от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»; ГОСТ 33044 – 2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (GLP). Информацию о результатах плановых выездных проверок организаций, выполняющих доклинические исследования лекарственных средств для медицинского применения, можно найти на сайте Росздравнадзора.

Кроме плановых проверок Росздравнадзора, согласно Постановлению правительства от 17.12.2013 № 1172 «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики…» организации, выполняющие доклинические исследования (испытательные лаборатории), могут обратиться в Федеральную службу по аккредитации (Росаккредитацию), которая назначена органом по мониторингу испытательных лабораторий на предмет их соответствия принципам GLP. Получение признания соответствия принципам GLP осуществляется испытательными лабораториями в добровольном порядке. Информация о результатах инспекций Росаккредитации заносится в соответствующий реестр, с которым можно ознакомиться на сайте. Итак, испытательные лаборатории в добровольном порядке могут получить признание соответствия принципам GLP в Росаккредитации, что может указывать на исполнение Федерального закона от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Очевидно, информация о результатах инспекций Росаккредитации может быть использована Минздравом России при оценке результатов доклинических исследований с целью принятия решения о регистрации лекарственных средств или о выдаче разрешения на проведение клинических исследований.

Разработка фармакологических веществ, действующих на клеточную линию тройного негативного рака молочной железы MDA-MB231

Муртазалиева Х. А., Дубровская В. И., Иванова Е. С., Вахрушев И. В., Поройков В. В.

НИИ биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича;
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова;
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, khalimat.murtazalieva@gmail.com

Актуальность. Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности в мире [1]. Изыскание новых противоопухолевых препаратов приобретает особую социальную значимость в связи с наличием резистентных к терапии подтипов опухолевых заболеваний.

Рак молочной железы — наиболее распространённый класс опухолевых заболеваний у женщин, который характеризуется высокой гетерогенностью, и, вследствие, различными тактиками терапии. Особый интерес с точки зрения разработки новых противоопухолевых препаратов вызывает тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) из-за нечувствительности к консервативной терапии и плохой выживаемостью пациентов, страдающих данной патологией. Он характеризующийся отсутствием экспрессии рецепторных белков ER (Estrogen *Receptor*), PgR (Progesterone *Receptor*), нормальной экспрессией HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), которые являются мишенями при терапии гормонзависимых форм [2].

В процессе разработки лекарств широко используются вычислительные методы, как для выявления перспективных мишеней, так и с целью виртуального скрининга химических библиотек для поиска активных в отношении определенной мишени соединений [3]. Клеточная линия MDA-MB231 отражает биологические особенности ТНРМЖ и используется для экспериментального тестирования потенциальных противоопухолевых препаратов [4].

Цель. Провести компьютерный поиск и экспериментальную валидацию веществ, действующих на культуру клеток ТНРМЖ MDA-MB-231.

Материалы и методы. Виртуальный скрининг цитотоксических по отношению к клеточной культуре MDA-MB-231 соединений проводили с помощью программы PASS CLC Pred.

Для прогнозирования растворимости и потенциальных побочных эффектов использовали программу GUSAR. Экспериментальное определение активности было проведено с помощью МТТ-теста, позволяющего оценить метаболическую активность клеток колориметрическим методом. В работе использовалась культура клеток MDA-MB-231 — в качестве экспериментальной модели ТНРМЖ, и культура фибробластов — в качестве модели неопухолевых клеток.

Результаты и их обсуждение. В результате виртуального скрининга было отобрано 10 соединений цитотоксическая активность которых была измерена НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н. Н. Блохина. Обнаружено 2 соединения со значениями IC_{50} по отношению к культуре клеток MDA-MB-231 менее 10 мкМ. Изучение их цитотоксичности по отношению к культуре клеток фибробластов подтвердило перспективность дальнейших исследований.

Выводы. Выявлены соединения, которые могут быть использованы для разработки терапевтических средств при ТНРМЖ.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ-DST № 16-45-02012-INT/RUS/RSF/12.

Литература

1. L. S. Rebecca, D. M. Kimberly and J. Ahmedin, CA *CANCER J CLIN*, 2017, 67, 1.
2. G. Palma, G. Frasci, A. Chirico, E. Esposito, C. Siani, C. Saturnino, C. Arra, G. Ciliberto, A. Giordano and M. D'Aiuto, *Oncotargets*, 2017, 6, 29
3. G. Sliwoski, S. Kothiwale, J. Meiler and E. Lowe, *Pharmacol Rev.*, 2014, 66,1
4. K. J. Chavez, S. V. Garimella and S. Lipkowitz, *Breast Dis.*, 2010, 32, 1

Изучение влияния Семакса на фагоцитарную активность нейтрофилов

Мурталиева В. Х., Ясенявская А. Л., Шур Ю. В., Самотруева М. А.

Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, andresheva@mail.ru

Актуальность. Поддержание гомеостаза организма в условиях стресса определяется взаимодействием нейроэндокринной и иммунной систем. Важнейшими посредниками в этом взаимодействии выступают нейропептиды, играющие ключевую роль в процессах адаптации, механизмы реализации действия которых на иммунную систему в условиях стресса остаются до конца неизученными. В качестве перспективного средства коррекции стресс-индуцированных нарушений иммунитета несомненный интерес представляет лекарственный препарат Семакс, являющийся синтетическим гептапептидом — аналогом фрагмента АКТГ 4-10 (метионил- глутамил- гистидил- фенилаланил- пролил- глицил- пролин), лишенный гормональной активности.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния Семакса на фагоцитарную активность нейтрофилов у животных, находившихся в условиях «социального» стресса.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на белых беспородных крысах-самцах 6 – 8 мес. возраста. «Социальный» стресс у животных моделировали путем формирования агрессивного и субмиссивного типов поведения самцов в условиях парного дистантного сенсорного контакта. В результате были получены агрессоры и жертвы с ежедневным опытом побед и поражений в 20-ти межсамцовых конфронтациях.

Животные были разделены на 3 группы (n = 10): 1-я — интактные самцы, рассаженные по одному в клетках; 2-я — животные, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса (20 дней); 3-я — крысы, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса (20 дней) и получавшие интраназально Семакс (ЗАО ИНПЦ Пептоген) в дозе 150 мкг/кг/сут (20 дней).

Функциональную активность иммунной системы изучали посредством постановки реакции фагоцитоза. Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови определяли посредством постановки латексного теста. Для исследования фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови использовали гепаринизированную кровь животных. В качестве тест-объекта применяли меланово-формальдегидные латексы размером 1,3 – 1,5 мкм («МинМедБиопром», Россия). О фагоцитарной активности нейтрофилов судили по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ). Результаты обработаны статистически с применением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты и их обсуждение. Изучение иммунореактивности на модели «социального» стресса показало, что данное воздействие на крыс как с агрессивным, так и с субмиссивным типами поведения сопровождалось активацией ФИ и ФЧ. Отмечалось достоверное увеличение фагоцитарного индекса (ФИ) практически в 2 раза у жертв ($p < 0{,}001$), фагоцитарного числа (ФЧ) на 50 % у агрессоров и более, чем на 60 % у жертв ($p < 0{,}001$), что свидетельствует о гиперреактивности неспецифического звена иммунной системы.

При оценке показателей фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови в группе животных, получавших Семакс на фоне воздействия «социального» стресса, было установлено, что введение данного препарата приводит к восстановлению показателей ФИ и ФЧ у стрессированных животных. Фагоцитарное число снизилось у агрессоров и жертв почти на 30 % ($p < 0{,}05$ и $p < 0{,}01$, соответственно), фагоцитарный индекс достоверно уменьшился у жертв на 60 % ($p < 0{,}001$).

Выводы. Таким образом, в ходе исследования установлено, что Семакс устраняет формирующиеся изменения иммунного реагирования, способствуя восстановлению показателей фагоцитарной активности (ФИ, ФЧ) в условиях «социального» стресса, что свидетельствует о наличии у данного препарата иммуномодулирующих свойств.

Критерии принятия решений при формировании формулярной политики

Мусина Н. З.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, nuriyamusina@gmail.com

Оценка уровня инновационности лекарственных препаратов (ЛП) является перспективным направлением развития оценки технологий в здравоохранении (ОТЗ) в Российской Федерации. Уровень инновационности ЛП учитывается в зарубежных странах (например, во Франции, Германии, Италии) с целью определения цены на ЛП или включения в списки возмещения.

В настоящее время понятие «инновационность» не закреплено в нормативно-правовом поле. Понятие «инновационность» часто используется как инструмент продвижения ЛП, что приводит к необходимости формирования четких универсальных критериев, на основании которых возможно оценить уровень инновационности любого ЛП. Следует отметить, что ни один из разработанных за рубежом инструментов оценки терапевтической ценности инновационных ЛП не является применимым в условиях РФ. В связи с этим, представляется необходимым определить набор критериев для определения инновационности (терапевтической ценности) ЛП, учитывающий аспекты, которые являются релевантными для условий РФ.

В настоящей исследовательской работе была предпринята попытка формирования набора критериев для оценки терапевтической ценности ЛП, и следовательно — уровня инновационности ЛП, а затем проведена валидизация разработанного инструмента на примере семи ЛП, предназначенных для лечения лимфопролиферативных заболеваний (в соответствии с инструкциями по медицинскому применению ЛП, http://grls.rosminzdrav.ru/).

На первом этапе исследования по результатам анализа литературных данных были выделены показатели, характеризующие отдельно ЛП и заболевание. На втором этапе исследования был проведен опрос экспертов (N = 245) с целью оценки вклада каждого из выделенных показателей в интегральную терапевтическую ценность (относительной важности критериев). Таким образом, нами был сформирован набор критериев, на основании которых возможно определить уровень терапевтической ценности инновационных ЛП. Кроме того, для каждого из критериев были разработаны шкалы, отражающие возможные значения критериев. На заключительном этапе исследования была проведена валидизация разработанного инструмента.

Влияние интерферона альфа-2b и кортексина на микробицидную активность фагоцитов в условиях овариоэктомии

Муфазалова Н. А., Марон А. Д., Муфазалова Л. Ф., Дивирова Д. Р., Мухаметзянова Э. И.

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, mufazalovanatalya@yandex.ru

Актуальность. Коррекция нарушений нейроиммунноэндокринного гомеостаза в условиях депривации эстрогенов становится все более актуальной, что обусловлено ранним наступлением менопаузы, ростом числа женщин после радикальной овариоэктомии вследствие воспалительных либо онкологических заболеваний с формированием хирургической менопаузы. Дефицит эстрогенов ведет к развитию ряда нарушений, в том числе дисфункции нервной, эндокринной и иммунной систем. Учитывая глубокую взаимосвязь и взаимозависимость состояния указанных систем организма, обеспечивающих его гомеостаз, целью исследования явилось изучение влияния сочетанного применения иммуномодулятора интерферона альфа-2b (реаферон, Р) и нейропротектора кортексина (Корт) на микробицидную активность полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) и перитонеальных макрофагов (ПМФ) в условиях овариоэктомии.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 45 крысах-самках, которые были разделены на 4 группы: 1 — интактные животные (контроль), 2 — ложнооперированные (LOVX), 3 — овариоэктомированные (OVX), 4 группа — овариоэктомированные крысы, получавшие комбинацию препаратов коррекции (OVX+Р+Корт). Животным 3 и 4 групп проводилась двухсторонняя овариоэктомия, ложнооперированным — аналогичный доступ без удаления яичников. Реаферон (100 000 МЕ/кг, в мышцу, в течение 3-х дней), кортексин (1 мг/кг, в мышцу, 10 дней) вводили спустя 3 недели после операции. Результаты регистрировали на следующий день после окончания введения препаратов коррекции. Определяли количество лейкоцитов в периферической крови, кислородзависимый метаболизм (индуцированный НСТ-тест), микробицидную активность ПМЯЛ и ПМФ (в условиях функционирования и блокады оксидантных механизмов киллинга) в отношении *C. albicans*, содержание миелопероксидазы (МП) и катионных белков (КБ) в фагоцитах. Для статистической обработки использовали стандартный пакет MS Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. В группе «OVX» наблюдалась лейкопения, подавление оксидантных и неоксидантных механизмов киллинга ПМЯЛ: индекс инактивации (ИИ) составил 79,65 % и 69,53 % соответственно. Это сопровождалось снижением активности МП и уровня КБ в ПМЯЛ (соответственно в 1,7 и 4,2 раза по отношению к интактным и ложнооперированным животным). Выявлено снижение фунгицидной активности ПМФ в условиях как функционирования, так и блокады оксидантных микробицидных систем: ИИ составил 61,84 % и 59,95 % соответственно. Наблюдалось подавление кислородзависимого метаболизма ПМФ и снижение уровня КБ в этих клетках.

Применение препаратов коррекции восстанавливало число лейкоцитов и активность как оксидантных, так и неоксидантных микробицидных систем ПМЯЛ: ИИ составил 95,19 % и 125,44 % соответственно. Отмечено увеличение образования АФК, восстановление активности МП и уровня КБ в ПМЯЛ. То есть наблюдалось восстановление активности как пероксидазозависимых, так и пероксидазонезависимых оксидантных микробицидных систем ПМЯЛ. В группе «OVX+Р+Корт» фунгицидная активность ПМФ не отличалась от таковой у интактных животных: ИИ составил 121,20 % и 109,69 % в условиях функционирования и блокады оксидантных механизмов киллинга соответственно. Это сопровождалось повышением образования АФК в ПМФ.

Выводы. Сочетанное применение интерферона альфа-2b и кортексина восстанавливает микробицидную активность фагоцитов в условиях гипоэстрогенемии: устраняет лейкопению, повышает интенсивность оксидантного метаболизма, миелопероксидазы и содержание катионных белков.

Изучение канцерогенных свойств лекарственного препарата оделепран на крысах и мышах при длительном внутрижелудочном пути введения

[1]Мухамедшина Э. И., [1]Самсонов М. Ю., [1]Шипаева Е. В., [1]Дмитриева А. А., [2]Крышень К. Л., [2]Мужикян А. А., [2]Гайдай Д. С., [2]Кательникова А. Е., [2]Макарова М. Н.

[1]*АО «Р-Фарм», Москва, mukhametshina@rpharm.ru;*
[2]*АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Кузьмоловский, info@doclinika.ru*

В Российской Федерации злоупотребление алкоголем является одним из факторов убыли населения. По некоторым оценкам, в России каждая четвертая смерть прямо или косвенно связана с алкоголем — около 30 % смертности среди мужчин и 15 % среди женщин. В настоящее время проходит клинические исследования препарат Оделепран — новый представитель пан-антагонистов опиоидных рецепторов, обладающий уникальным профилем рецепторного связывания и предназначенного для лечения алкогольной зависимости.

Целью исследования являлось определение канцерогенных свойств лекарственного препарата Оделепран при многократном длительном введении лабораторным животным, что регламентируется требованиями нормативных документов.

Материалы и методы. Исследование проводили на половозрелых самцах и самках крыс линии Wistar и мышах гибридах F1 CBAxC57Bl/6 (Питомник лабораторных животных АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»). Было сформировано 8 групп, в каждой группе по 50 животных. Общее количество животных в эксперименте — 400 крыс и 400 мышей. Тестируемый объект Оделепран, таблетки 125 мг, вводили крысам внутрижелудочно ежедневно, 5 дней в неделю в двух дозах — 10 мг/кг (эквивалентная терапевтическая доза для крыс) и 100 мг/кг на протяжении 24 месяцев, мышам аналогично на протяжении 18 месяцев в дозах 23 мг/кг (эквивалентная терапевтическая доза для мышей) и 230 мг/кг. Плацебо и носитель вводили животным внутрижелудочно в объеме, эквивалентом объему введения суспензии тестируемого объекта. В качестве носителя использовали 1 % раствор крахмала. Всех животных содержали в стандартных условиях Исследование было рассмотрено на биоэтической комиссии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» и одобрено для проведения. На протяжении всего исследования осуществляли еженедельный осмотр животных, оценивали их общее состояние и пальпируемые образования, регистрировали массу тела. Канцерогенное действие оценивали по частоте возникновения опухолей (в том числе спонтанных) при внешнем осмотре животных на протяжении всего эксперимента, патологоанатомическом и гистологическом исследованиях внутренних органов животных при плановой эвтаназии.

Результаты и их обсуждение. Частота летальных исходов на протяжении эксперимента не различалась между группами животных, получавших тестируемый препарат в исследуемых дозах, плацебо и носитель. Изменения в динамике массы тела находились в пределах физиологических колебаний и соответствовали физиологической норме. Признаков интоксикации на фоне введения препарата Оделепран в диапазоне исследуемых доз и плацебо не отмечали. В органах всех исследуемых групп были обнаружены новообразования. При патоморфологическом исследовании было выявлено более 30 вариантов различных новообразований, в том числе фолликулярный рак щитовидной железы, злокачественная неходжкинская лимфома тканей легких, эозинофильные аденомы коркового вещества надпочечников, альвеолярная и протоковая гиперплазия молочной железы и другие. Обнаруженные опухоли являются характерными для крыс и описаны исследователями как спонтанная возрастная патология. При сравнении частоты возникновения опухолей и частоты встречаемости определенного вида опухоли статистически значимых межгрупповых различий не выявлено.

Выводы. Результаты длительного внутрижелудочного введения тестируемого объекта самцам и самкам крыс линии Wistar на протяжении 24 месяцев и мышам-гибридам F1 CBAxC57Bl/6 на протяжении 18 месяцев позволяют заключить об отсутствии у препарата Оделепран канцерогенных свойств.

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на экспрессию HIF-1α, в коре больших полушарий головного мозга крыс при его ишемии

Мыльников П. Ю., Черных И. В., Щулькин А. В., Якушева Е. Н.

Рязанский государственный медицинский университет Минздрава России, Рязань, dukeviperlr@gmail.com

Актуальность. HIF-1 — транскрипционный фактор, ответственный за формирование долговременной адаптации к гипоксии. Учитывая многообразие эффектов этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭС) можно предположить, что одним из возможных дополнительных механизмов действия препарата является его воздействие на α-субъединицу транскрипционного фактора HIF-1.

Цель настоящего исследования — изучить влияние ЭС на экспрессию HIF-1α в коре лобной доли больших полушарий головного мозга крыс при односторонней окклюзии общей сонной артерии.

Материалы и методы. Исследование выполнено на половозрелых крысах самцах Вистар массой 220 – 300 г. Все животные (n = 64) были распределены на 5 групп. Первая группа (норма) — животные, которым вводили дистиллированную воду 3 раза в день в течение 14 дней (n = 6). Вторая группа — крысы, которым вводили ЭС («Мексидол», Фармасофт) per os в дозе 100 мг/кг массы 3 раза в день в течение 14 дней (n = 5). Третья группа — животные, которым однократно внутрибрюшинно вводили ЭС в дозе 120 мг/кг массы тела (n = 5). Четвертая группа (контроль окклюзии, n = 24) — животные, которым в течение 14 дней вводили дистиллированную воду 3 раза в день, а затем моделировали окклюзию общей сонной артерии и продолжали вводить дистиллированную воду в том же режиме. Пятая группа — крысы, которым на протяжении 14 дней до и после окклюзии общей сонной артерии вводили ЭС per os в дозе 100 мг/кг массы 3 раза в день (n = 24). Четвертая и пятая группы включали по 4 серии — 4 и 12 ч, 5 и 12 сутки после окклюзии сонной артерии (n = 6 — на каждую временную точку). Экспрессию HIF-1α определяли иммуногистохимически путем подсчета общего количества HIF-1α-позитивных ядер в поле зрения.

Результаты и их обсуждение. Однократное внутрибрюшинное введение ЭС и курсовое пероральное использование тестируемого препарата в течение 14 дней не влияло на количество HIF-1α-позитивных ядер в коре лобной доли головного мозга крыс. Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение ЭС интактным животным не влияет на экспрессию HIF-1α.

При моделировании окклюзии общей сонной артерии через 4 ч от момента ее пережатия в клетках лобной коры головного мозга крыс отмечалось увеличение количества HIF-1α-позитивных ядер на 71,2 % (p = 0,052) по сравнению с показателем нормы. В более поздние сроки эксперимента, количество HIF-1α-позитивных ядер клеток мозга нормализовалось и статистически значимо от данных интактных крыс не отличалось.

Применение ЭС в течение 14 дней до и после моделирования окклюзии общей сонной артерии приводило к увеличению количества HIF-1α-позитивных ядер клеток лобной доли коры головного мозга крыс через 4 ч после окклюзии на 49,0 % (p = 0,032), через 12 ч на 69,2 % (p = 0,016), в остальные сроки исследования достоверно не отличалось от показателей нормы (животные первой группы). При введении ЭС на 5-е сутки окклюзии количество HIF-1α-позитивных ядер на 28,2 % (p = 0,017) превышало данный показатель животных группы контроля окклюзии (4 группа).

Вывод. Однократное внутрибрюшинное (120 мг/кг) и курсовое (100 мг/кг 3 раза в день 14 дней) введение этилметилгидроксипиридина сукцината интактным крысам не влияет на экспрессию HIF-1α в клетках коры лобной доли головного мозга крыс. В условиях ишемии при односторонней окклюзии общей сонной артерии этилметилгидроксипиридина сукцинат (100 мг/кг 3 раза в день 14 дней до и после окклюзии) повышает экспрессию HIF-1α в клетках коры лобной доли головного мозга животных.

Фармакокинетические характеристики пептида Pro-Gly-Pro-Leu

Нагаев И. Ю., Шевченко В. П., Шевченко К. В., Андреева Л. А., Шрам С. И., Мясоедов Н. Ф.

Институт молекулярной генетики РАН, Москва, nagaev@img.ras.ru

В экспериментах на животных пептид Pro-Gly-Pro-Leu (PGPL) продемонстрировал выраженное противодиабетическое действие. При многократном интраназальном введении PGPL не только предупреждал развитие экспериментального аллоксанового диабета у крыс, но и оказывал защитное антитромботическое действие, повышая антикоагулянтную и все виды фибринолитической активности. В связи с этим, данный пептид может рассматриваться как перспективное средство для профилактики и лечения сахарного диабета.

Целью работы было изучение фармакокинетических характеристик PGPL при интраназальном и внутривенном введении животным и здоровым добровольцам.

Материалы и методы. Для проведения этой работы получали меченный тритием PGPL. Реакцию изотопного обмена с газообразным тритием вели в присутствии 5 % $Pd/BaSO_4$ при температуре 185 °C в течение 15 мин. Полученный пептид очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией. После очистки радиохимическая чистота меченого пептида составила не менее 97 %, выход — 35 – 40 %, молярная радиоактивность — 135 Ки/ммоль. Меченный тритием PGPL вводили в организм крыс интраназально или внутривенно.

Результаты и их обсуждение. Результаты анализа фармакокинетических данных указывают на то, что после интраназального введения PGPL быстро всасывается в кровь, достигая через 15 мин (T_{max}) концентрации — ок. 1,4 нг/мл (C_{max}). Пептид PGPL выводится из организма с умеренной скоростью, время полувыведения ($T_{1/2}$) составило около 50 мин. То есть, полное выведение PGPL можно ожидать примерно через 4 ч. С учетом полученных данных для увеличения фармакологических эффектов PGPL можно рекомендовать двух- или трехкратный прием препарата с интервалом 6 – 12 ч. Используя значения отношений площади под кривой (AUC) при внутривенном и интраназальном введении, рассчитанные для мозга и крови крыс, было подсчитано, что при интраназальном введении 33 % пептида, обнаруженного в мозге, доставляется за счет прямого транспорта препарата непосредственно из носовой полости.

Также в рамках проведения первой фазы клинических исследований назальной формы на основе тетрапептида PGPL (лекарственное средство «Проглипрол капли назальные 0.2 %») на здоровых добровольцах (Разрешение Минздрава РФ и Договора №1508/15 от 15.08.2015 года с Закрытым акционерным обществом «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген»») было проведено исследование фармакокинетического поведения PGPL у человека. Была отработана методика определения концентраций немеченого PGPL в пробах крови добровольцев с использованием хромато-масс-спектрометрического анализа. Для количественного анализа в каждый образец вносили меченный дейтерием PGPL. Основываясь на данных концентрация-время были определены основные параметры фармакокинетики пептида PGPL у человека, при однократном интраназальном введении. Средние значения C_{max}, T_{max}, AUC_{0-120}, $AUC_{0-\infty}$, $T_{1/2}$, K_{el}, MRT, Cl и V_d составили 1,387 нг/мл, 15 мин, 78 нг/мл·мин, 139 нг/мл·мин, 52,2 мин, 0,0136 мин$^{-1}$, 75,3 мин, 5,64 л/мин и 440 л, соответственно. Коэффициенты индивидуальной вариабельности (CV, %) C_{max}, T_{max}, AUC_{0-120}, $AUC_{0-\infty}$; $T_{1/2}$, K_{el}, MRT, V_d составили 69, 59, 62, 25, 28, 25, 58 и 68 %, соответственно. Валидацию биоаналитической методики проводили согласно СОП ФИ-01. В рамках проведенного исследования с использованием валидированного количественного метода анализа показано, что предел количественного обнаружения PGPL в крови человека составил 0,06 нг/мл.

Экспериментальное изучение влияния пептидного анксиолитика селанка на когнитивные функции, нарушенные при остром и хроническом действии этанола

Надорова А. В., Колик Л. Г.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, av-nadorova@mail.ru

Введение. Ранее при изучении механизма действия пептидного анксиолитика селанка установлено его участие в регуляции экспрессии мозгового нейротрофического фактора BDNF (Иноземцева Л. С. и др., 2008). С другой стороны, была доказана эффективность селанка при купировании индуцированной отменой этанола тревожной реакции у крыс со сформированной алкогольной зависимостью (Колик Л. Г. и др., 2014), а при оценке влияния принудительной 40-недельной алкоголизации крыс на содержание BDNF в структурах мозга, ответственных за функции кратковременной и долговременной памяти, установлено изменение содержания BDNF во фронтальной коре и гиппокампе (Антипова Т. А. и др., 2017).

Цель. Изучить действие селанка в анксиолитической дозе 0.3 мг/кг на когнитивные способности «молодых» и «старых» крыс, нарушенные при остром и хроническом действии этанола.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на беспородных крысах- самцах в возрасте 9-ми месяцев («старые») со сформированной алкогольной зависимостью ($n = 20$) и не имевших доступа к этанолу ($n = 20$). Острое токсическое действие этанола в виде 20 % раствора в дозе 3,0 г/кг изучали на 5-ти недельных беспородных крысах-самцах («молодые») ($n = 40$). Поведенческие тесты, оценивающие способность распознавать ранее предъявленный стимул, представляют собой «ядро» экспериментальных моделей для изучения механизмов формирования амнезии у человека (Baxter, 2010), поэтому для оценки влияния этанола на функцию памяти использовали тест «Распознавание нового объекта», включающий фазу ознакомление с «открытым полем», фазу ознакомления с 2-мя одинаковыми предметами в «открытом поле» и фазу распознавания нового предмета в «открытом поле» после замены одного знакомого предмета на новый. С помощью веб-камеры регистрировали время, затраченное на знакомый (Tf) и новый (Tn) предметы. Индекс дискриминации (DI) вычисляли по формуле — (Tn – Tf)/(Tn + Tf). Индекс распознавания (RI) вычисляли по формуле –Tn/(Tn + Tf).

Результаты и их обсуждение. При изучении влияния острого действия этанола на когнитивные функции на «молодых» крысах были сформированы 4 группы: «Контроль», «Этанол», «Селанк» и «Селанк + Этанол», при этом за 48 ч до 2-й фазы теста крысам вводили однократно селанк (или воду) за 30 минут до системного введения этанола. Установлено, что в тесте «Распознавание нового объекта» у «молодых» крыс селанк статистически значимо ($p < 0.05$) препятствовал падению индекса дискриминации, вызванного этанолом. В серии опытов по оценке повреждающего действия этанола при хроническом потреблении использовали 4 группы: неалкоголизированные крысы «Интактные» ($n = 10$) и «Селанк» ($n = 10$) получали раз в сутки в течение 7 дней воду или селанк и алкоголизированные крысы в условиях отмены этанола «Алкоголь» ($n = 10$) и «Алкоголь+Селанк» ($n = 10$) получали раз в сутки в течение 7 дней воду или селанк. Тестирование осуществляли через 24 ч после последней инъекции препарата. Впервые установлено, что у крыс с устойчивой алкогольной мотивацией уровень индексов дискриминации и распознавания был ниже, чем у интактных того же возраста. Селанк в эффективной анксиолитической дозе на фоне отмены этанола статистически значимо повышал уровень индексов дискриминации ($p < 0,05$) и распознавания ($p < 0,05$) нового объекта, что свидетельствует о его положительном влиянии на когнитивные показатели.

Выводы. Селанк в анксиолитической дозе при однократном и субхроническом введении препятствует снижению когнитивной функции, вызываемой этанолом, как при однократном, так и при хроническом воздействии, что позволяет рекомендовать использование селанка в клинической практике у больных наркологического профиля.

Влияние димефосфона на культуру почек молодых и взрослых мышей

Назаренко Н. А., Пащенко В. П., Назаренко М. Ю., Пащенко Г. С.

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, nasarenko_n_a@mail.ru

Препараты метаболического действия, находят широкое применение для лечения разнообразной патологии (ишемической болезни сердца, нарушениях мозгового кровообращения, заболеваниях лёгких и др.). К ним относятся димефосфон и мексидол. Известно, что выведение димефосфона из организма связано с нагрузками на клетки почечной ткани. Основное антиацидотическое действие лекарства обусловлено интенсификацией лёгочного и почечного механизмов регуляции кислотно-щелочного равновесия.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния димефосфона на клетки почечной ткани мыши при культивировании.

Материалы и методы. Всего было проведено три серии опытов. В первой серии изучалось влияние димефосфона на рост клеточной культуры почек молодых животных (вес 10 г., возраст 1 мес.). Вторая и третья серии проводились на почках взрослых животных (вес 20 г., возраст 2 мес.). Животные (беспородные мыши — самцы) содержались в стандартных условиях вивария, забор тканей почек проводился под эфирным наркозом. Димефосфон, в виде 15 % раствора (Производитель: ОАО «Татхимфармпрепараты») разводился в растворе Среды 199 до получения растворов: 50 %; 25 %; 12,5 %; 6,2 %; 3,1 %; 1,5 %, что с учётом концентрации препарата в растворителе соответствовало 7,5 %; 3,7 %; 1,8 %; 0,9 %; 0,45 %; 0,27 % растворов. Культивирование ткани почек осуществлялось в пробирках в 1 мл Среды 199 с 5 % эмбриональной сывороткой на поверхности миллипоровых фильтров, на каждом из которых размещался 63 микрофрагмент ткани почек, при +38 градусов в течение 7 суток. Конечные действующие концентрации димефосфона составляли соответственно: в 1-й пробирке (контроле) — 0 %; 2-й пробирке — 0,027 %; 3-й — 0,045 %; 4-й — 0,09 %; 5-й — 0,18 %; 6-й — 0,36 %; 7-й — 0,75 %.

Во второй серии опытов применялись те же условия культивирования и концентрации растворов димефосфона, что и в первой серии. В третьей серии — изучалось влияние димефосфона на рост культуры почек мыши при разведениях препарата: 0,18 %; 0,36 %; 0,75 % растворов. Влияние препарата на рост тканей оценивалось по площади зоны роста культуры, которая определялась с помощью программы ImageJ. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Excel.

Результаты и обсуждение. Опыты показали (первая серия), что статистически достоверное увеличение численности клеток культур молодых животных по сравнению с контролем наблюдалось в концентрациях димефосфона равных 0,027 %; 0,045 %; 0,09 % растворов. Противоположно — угнетение роста клеточной популяции культуры почек регистрировалось при добавлении в среду димефосфона в количестве 0,18 %; 0,36 %; 0,75 % растворов. Во второй серии наибольшее увеличение численности клеток в культуре регистрировалось в дозах димефосфона соответствующих 0,09 %; 0,18 %; 0,36 % концентраций растворов. На фоне общего возрастного снижения способности тканей почек мыши к росту при культивировании активирующее влияние димефосфона было более значительным, чем у молодых мышей, что очевидно связано с некоторыми возрастными изменениями характера влияния димефосфона на почечную ткань. Результаты третьей серии в целом подтвердили данные второй серии.

Выводы: 1. Димефосфон, при внесении в культуру почек молодых животных вызывает усиление роста почечной культуры в дозах: 0,027 %; 0,045 %; 0,09 % растворов и угнетение роста — при концентрациях 0,18 %; 0,36 % и 0,75 % по сравнению с контролем. 2. Рост клеточной популяции почек взрослых животных стимулируется димефосфоном в концентрациях 0,18 % и 0,36 % растворов, а ингибируется в концентрации 0,75 % раствора по отношению к контрольным значениям.

Сравнительное изучение нейропротекторной активности соединений лития и их влияния на течение экспериментального аллоксанового сахарного диабета у крыс

Назаренко О. А., Демидов В. И.

Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново, enazarenko.75@mail.ru

Актуальность. По данным Международной Федерации Диабета, в настоящее время во всём мире зарегистрировано 450 млн. больных сахарным диабетом. Одним из наиболее распространённых осложнений диабета является поражение нервной системы, в частности, диабетическая полинейропатия. В регуляции углеводного обмена, развитии и течении сахарного диабета большую роль играет микро- и макроэлементный статус организма. В частности, установлено участие ионов лития в метаболизме простых сахаров (в т.ч. регуляции секреции инсулина), в обмене липидов. Ионы лития играют существенную роль в регуляции функций центральной и периферической нервной системы.

Цель данной работы: сравнительное изучение нейропротекторной активности солей лития и их влияния на течение аллоксанового сахарного диабета у крыс.

Материалы и методы. Эксперимент проведён на 40 белых крысах массой 180 – 250 г. Животные были разделены на 5 групп по 8 особей, которым воспроизводили сахарный диабет однократным подкожным введением 10 % раствора аллоксан-гидрата в дозе 100 мг/кг после 18-часового голодания. Животные 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп получали в течение 30 дней водные растворы солей лития, внутрижелудочно, в различных дозах (в расчете на элементный литий): 2-я группа — карбонат лития (КЛ) в дозе 5 мг/кг; 3 группа — КЛ в дозе 10 мг/кг; 4-я группа — аскорбат лития (АЛ) в дозе 5 мг/кг; 5-я группа — АЛ в дозе 10 мг/кг. На день 30 производили декапитацию животных; в полученной крови определяли уровень малонового диальдегида (МДА), глюкозы, активность перекисного окисления липидов и антиоксидантный потенциал крови. Проводили патогистологическое исследование секционного материала головного мозга путем окраски подготовленных срезов гематоксилином и эозином, по методу Ниссля, а также с помощью импрегнации серебром. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.

Результаты и обсуждение. При использовании обеих доз аскорбата лития достоверно снижались уровни глюкозы как по сравнению с контрольной группой (10,60 ± 0,75 ммоль/л), так и по сравнению с группами крыс, получавших карбонат лития (10 – 40 ммоль/л). Отмечен дозозависимый эффект снижения уровней глюкозы при использовании аскорбата лития: доза в 10 мг/кг приводила к более выраженному снижению уровней глюкозы. Показатели интенсивности свободнорадикального окисления — уровень МДА, I_{max} и индекс S также достоверно снижались при использовании аскорбата лития в дозе 5 мг/кг, а в дозе 10 мг/кг имели отчетливую тенденцию к снижению. При использовании карбоната лития данные показатели достоверно не отличались от показателей контрольной группы. Гистологически со стороны ЦНС аллоксановый диабет характеризовался расстройством мозгового кровообращения, повреждением нейроцитов, демиелинизацией нервных волокон головного мозга. Карбонат лития не обеспечивал значимых позитивных изменений. Применение аскорбата лития в дозе 5 мг/кг, и, в особенности, в дозе 10 мг/кг минимизировало уровень токсического повреждения нейроцитов и уменьшало структурные изменения нервных волокон (менее выраженная демиелинизация по сравнению с контролем).

Выводы. Применение аскорбата лития в течение месяца при экспериментальном аллоксановом сахарном диабете облегчает его течение и оказывает нейропротекторное действие. Карбонат лития не оказывает благоприятного влияния ни на уровень гликемии, ни на повреждение нейроцитов и нервных волокон. Таким образом, аскорбат лития перспективен с точки зрения проведения исследований с целью выявления возможностей его применения в комплексном лечении сахарного диабета, в том числе при нарушении мозгового кровотока на фоне сахарного диабета и диабетической нейропатии.

Разработка высокоэффективных безопасных фармацевтических субстанций на основе моно- и поликомпонентных извлечений из лекарственных растений для коррекции нарушений углеводного обмена

Напалкова С. М., Оковитый С. В.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России, Санкт-Петербург, svet-na@mail.ru

Актуальной является задача по разработке собственных высокоэффективных безопасных фармацевтических субстанций, направленных на лечение заболеваний, связанных с нарушениями углеводного обмена. В настоящее время во всем мире насчитывается 246 млн. больных сахарным диабетом (СД), в России данные контрольно-эпидемиологических исследований показали, что численность больных СД на конец 2016 г. составляла порядка 10 млн., при среднем росте заболеваемости на 5,6 % в год.

Доступность и возобновляемость природных ресурсов дают возможность рассматривать растения как источники активных молекул для фармацевтической промышленности. Лекарственные растения обладают большим разнообразием химического состава, тогда как современной медициной используется лишь небольшая часть их фармакологического потенциала.

Современные подходы к созданию лечебных фитопродуктов на основе лекарственных растений, в идеале, включают ряд этапов, начинающихся их выбором, выращиванием и изучением (фитониринг), установлением фармакологической активности и токсичности, проведением клинических испытаний для определения их эффективности и безопасности. Однако, комплексные растительные препараты, имеющие в своей основе сумму действующих, нейтральных и балластных веществ, отличаются нестабильностью состава, а также отсутствием адекватных и точных методов стандартизации и контроля качества. Указанные недостатки отсутствуют у индивидуальных фитокомпонентов.

Фитоагенты могут влиять на целый ряд мишеней углеводного процесса. Например, извлечения из *T. foenum-graecum, Urtica dioica, Atriplex halimus, Cinnamomum verum*, *Cecropia obtusifolia*, *Momordica charantia, Lagerstroemia speciosa*, *Andrographis paniculata* и *Panax ginseng* вызывают значительное увеличение транслокации GLUT4. Некоторые из механизмов действия растительных компонентов, таких как олеаноловая, урсоловая и галловая кислоты, хонокиол, аморфрутин 1, аморфрутин B и аморфастибол могут опосредоваться через PPAR. Противодиабетический эффект плодов *Vaccinium arctostaphylos* включает в себя несколько механизмов, в числе которых значительное увеличение активности супероксиддисмутазы эритроцитов, глутатионпероксидазы и каталазы у аллоксан-диабетных крыс (Feshani, 2011). Вызванная гипергликемией активация альдозоредуктазы приводит к истощению НАДФ*Н, необходимого для глутатионредуктазы. Поэтому ингибиторы альдозоредуктазы могут представлять собой новый подход к лечению СД. Feng и др. (2005) показали, что флавоноиды (кверцетин, силимарин, пуэрарин и др.) и их производные могут угнетать активность этого фермента.

Наряду с активным изысканием новых фитопрепаратов, в последние годы возрастает интерес к повышению эффективности и биологической доступности фармакологических агентов путем объединения их с естественными адъювантами (биоэнхансерами, биопотенциаторами). Адъюванты-биоэнхансеры могут не обладать значимой фармакологической активностью, но при совместном введении с лекарственным средством изменяют его фармакологические или фармацевтические показатели. Одним из перспективных направлений является использование в качестве биоэнхансеров фитоадъювантов. Так, фитосомы применяются в производстве многих растительных экстрактов, включая извлечения из *Ginkgo biloba*, *Crataegus*, *Silybum marianum*, *Panax ginseng,* зеленого чая и виноградных косточек.

Таким образом, перспективным подходом к созданию лекарственных препаратов природного происхождения для лечения нарушений углеводного обмена является выделение индивидуальных активных веществ и их очищенных комплексов из рас-

тительного сырья с дальнейшим определением их токсичности и специфической активности.

Изучение антикомпульсивной активности производного бензогидразида 2,2,6,6-тетраметил пиперидона

Наплёкова П. Л., Кудряшов Н. В., Наркевич В. Б., Кудрин В. С., Косточка Л. М., Воронина Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, p.naplekova@gmail.com

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) относится к группе невротических расстройств. 37 % пациентов с ОКР имеют коморбидные состояния. Достаточно часто ОКР сопутствует другим расстройствам — большому депрессивному, тревожному, паническим приступам, а также развивается как результат реакции на стресс. Наибольшей эффективностью при фармакотерапии ОКР обладают антидепрессанты трициклической структуры или СИОЗС в комбинации с бензодиазепиновыми транквилизаторами. Однако, не менее 40 % пациентов проявляют резистентность к подобной терапии, в таком случае назначают атипичные антипсихотические препараты. В то же время, по данным многочисленных исследований, клиническое применение бензодиазепинов и нейролептиков оказывает лишь симптоматический эффект, но не влияет на обсессивную симптоматику. Таким образом, поиск новых эффективных и безопасных средств для лечения ОКР является одним из наиболее актуальных направлений развития психофармакологии.

В отделе химии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» было синтезировано соединение 3,4,5-триметокси-N′(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-илиден)бензогидразид гидрохлорид (ЛК-998), являющееся производным 2,2,6,6-тетраметил-пиперидона, и содержащее в качестве ароматического заместителя фрагмента 3,4,5-триметоксибензойную кислоту. Ранее нами было показано, что ЛК-998 обладает анксиолитической активностью в тесте приподнятого крестообразного лабиринта в дозах 10 и 20 мг/кг. При этом было обнаружено, что эффект соединения в дозе 10 мг/кг не уступает эффекту афобазола в дозе 5 мг/кг в этом тесте.

Целью данной работы являлось изучение потенциальных антикомпульсивных свойств соединения ЛК-998 в сравнении с афобазолом и флуоксетином.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на белых беспородных мышах-самцах массой 20 – 25 г. Регистрацию эффектов осуществляли через 60 минут после внутрибрюшинного введения препаратов. Методика закапывания шариков используется для оценки антикомпульсивного действия веществ и основана на инстинкте грызунов избавляться от инородных предметов в убежище посредством их закапывания в подстилку, что является аналогом проявления обсессивно-компульсивного синдрома у человека. Перед посадкой мыши в клетку на слой плотно утрамбованных опилок толщиной 5 см выкладывалось 9 пластиковых шариков. Животное помещалось в один из углов клетки и через 30 минут подсчитывалось количество закопанных шариков. При статистической обработке данных вычисляли среднее количество закопанных шариков для каждой группы, их процентное отношение к общему числу шариков и стандартные отклонения. Достоверность различий между группами определяли с помощью точного критерия Фишера.

Результаты. Установлено, что в тесте закапывания шариков животными контрольной группы было зарыто 61 % шариков от общего количества. Мыши, которым вводили афобазол (5 мг/кг), закопали 38 % шариков, а грызуны, получавшие соединение ЛК-998, зарыли 32 % от общего количества шариков. Группа, получавшая флуоксетин (20 мг/кг) закопала 23 % шариков.

Таким образом, у соединения ЛК-998 в дозе 10 мг/кг наблюдался антикомпульсивный эффект, сопоставимый с эффектом афобазола в дозе 5 мг/кг.

Сравнительное изучение эффектов потенциального антиконвульсанта ГИЖ-298 и топирамата на содержание нейротрансмиттеров и их метаболитов в структурах мозга в условиях моделирования судорог, вызванных максимальным электрошоком

Наркевич В. Б., Литвинова С. А., Воронина Т. А., Кудрин В. С.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, narvik@yandex.ru

В исследованиях, проведенных в лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, было установлено, что соединение ГИЖ-298 (производное ряда О-(2-R-оксимов 4-бензоил) пиридинов), синтезированное в отделе химии НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, обладает противоэпилептическим действием на моделях судорожного припадка различного генеза. Однако, изучения эффектов ГИЖ-298 на состояние нейромедиаторных систем мозга в условиях модельного судорожного припадка, вызванного максимальным электрошоком (МЭШ), не проводилось. В связи с этим, целью данного исследования являлось изучение влияния ГИЖ-298 и эталонного антиконвульсанта топирамата на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс после припадков, вызванных МЭШ.

Опыты проведены на 50 беспородных крысах-самцах массой тела 210 – 240 г. (питомник «Столбовая»). Тест МЭШ проводили с использованием установки Rodent Shocker RS 221 (Harvard Apparatus, GmbH). Крысам через специальные корнеальные электроды осуществляли электростимуляцию (500 V/120 мА, продолжительность 0,2 с), в результате которой у животных развивались первично-генерализованные судороги. Соединения топирамат (Топамакс, 100 мг/кг), использовавшееся в качестве эталонного препарата сравнения, и ГИЖ-298 (60 мг/кг) вводились животным однократно внутрибрюшинно за 35 мин до декапитации. Крысам контрольной группы вводили изотонический раствор 0,9 % NaCl.

Содержание норадреналина (НА) дофамина (ДА), серотонина (5-ОТ) и их метаболитов: 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), 3-метокситирамина (3-МТ), гомованилиновой кислоты (ГВК) и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) изучали стандартным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД) на хроматографе LC-304T (BAS, США) с аналитической колонкой ReproSil-Pur ODS (C18, 100 × 4 мм, 3 мкм) (Dr. Maisch, Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента в программе Excel 2003.

Процедура МЭШ вызвала существенные изменения нейрохимических параметров, преимущественно дофаминергической системы, в ФК, ПЯ, и стриатуме, в которых наблюдалось увеличение содержания ДОФУК (в ФК и стриатуме) и ГВК (в стриатуме), а также показателей их метаболизма индексов ДОФУК/ДА и ГВК/ДА (оба в ПЯ и стриатуме). Наблюдалось снижение концентрации НА в ФК и стриатуме. Активность серотонинергической системы изменялась слабее, отмечалось увеличение показателя 5-ОИУК/ 5-ОТ в гипоталамусе и стриатуме. Топирамат практически не изменял концентрации нейротрансмиттеров ни в одной из структур, за исключением ПЯ, в котором отмечалось увеличение уровня ГВК, а также величины показателей ДОФУК/ДА и ГВК/ДА, что может говорить об увеличении скорости утилизации ДА при неизменной скорости его синтеза.

При введении ГИЖ-298 отмечалось увеличение концентрации ДОФУК и ГВК в ФК, уровень другого метаболита- 3-МТ, а также индекс ДОФУК/ДА в стриатуме снижались. Также возрастала концентрация 5-ОИУК в гиппокампе. В той же структуре, а также гипоталамусе было зарегистрировано увеличение показателя 5-ОИУК/ 5-ОТ, что говорит об возрастании утилизации серотонина.

Предварительное введение ГИЖ-298 до МЭШ достоверно влияло на изменения показателей оборота моноаминов в стриатуме, вызванные МЭШ- снижалось соотношение ГВК/ДА и возрастал уровень НА. В тех же условиях топирамат повышал уровень НА в стриатуме, а также уровень ДА в ФК, при одновременном снижении показателя ДОФУК/ДА, возрастал также уровень 5-ОИУК в гипоталамусе.

Таким образом, соединение ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг препятствует увеличению активности дофаминергической систе-

мы в стриатуме крыс, вызванному МЭШ. ГИЖ-298, аналогично топирамату, увеличивает содержание НА в стриатуме, снижение которого наблюдалось у крыс после перенесенных первично-генерализованных судорог, вызванных МЭШ.

Фунгизон — эталонный препарат для лечения системных микозов

Насрулаева Х. Н., Алхазова Р. Т., Магомедова Р. Г., Магомедова П. М.

Дагестанский Государственный Медицинский Университет, Махачкала, lisst32@mail.ru

Актуальность. Фунгизон — (Амфотерицин В (Amphotericinum B)) — антибиотик, продуцируемый актиномицетом Streptomyces nodosus. Эффективен при кандидозе (в частности при хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек, включая кандидозную гранулему), бластомикозе и других глубоких и системных микозах. Препарат, используемый в терапии системных микозов в течение 50 лет, остается до настоящего времени золотым стандартом среди антимикотических препаратов системного действия. Его характеризуют широкий спектр антифунгальной активности, включающей как дрожи, так и мицелиальные грибы, мощное фунгицидное действие, отсутствие формирования устойчивости к препарату у грибов, несмотря на долговременное использование в клинической практике, а также при повторных курсах лечения.

Цель. Изучение эффективности и безопасности лечения системных микозов препаратом Фунгизон у больных из групп риска.

Материалы и методы. Провели анализ применения фунгизона в терапии подтвержденных и подозреваемых системных микозов у 36 больных различными вариантами гемобластозов в возрасте 19 – 65 лет, 17 мужчин и 19 женщин. Среди возбудителей были C. Albicans. fumigatus, A. niger. Препарат применяли внутривенно, капельно в дозе 50 мг в сутки ежедневно или через день. Средняя продолжительность лечения составила 24,5 ± 3,1 дня.

Результаты и обсуждение. Положительный клинический эффект зафиксировали у 34 (94,4 %) пациентов. Побочные эффекты при применении фунгизона наблюдали у 31 (86,1 %) больных. Среди ранних побочных эффектов наиболее частыми были головная боль, тошнота, ознобы, лихорадка. Среди поздних — гипокалиемия и гипокреатинемия. Обсуждаются методы уменьшения частоты и выраженности осложнений при применении фунгизона.

Выводы. Фунгизон, таким образом, по-прежнему является высокоэффективным средством терапии системных микозов у больных из групп риска.

Фармакогенетические маркеры антипсихотик-индуцированного набора веса: перспективы использования в психиатрической практике

[1]Насырова Р. Ф., [2]Миронов К. О., [1]Толмачев М. Ю., [2]Животова В. А., [2]Дунаева Е. А., [1]Ершов Е. Е., [1]Ахметова Л. Ш., [1]Незнанов Н. Г., [2]Шипулин Г. А.

[1]*Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург;* [2]*Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, reginaf@bekhterev.ru*

Основными препаратами для терапии психических расстройств являются антипсихотики, требующие длительного применения. Антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения существенно снижают качество жизни пациентов и их приверженность к терапии.

Цель проспективного фармакогенетического исследования — анализ генетической предрасположенности пациентов европеоидной расы, проживающих на территории Северо-Западного региона и Республики Татарстан, к развитию метаболических нарушений при приеме антипсихотиков (I и II генераций) в режиме монотерапии.

Исследование завершили 103 пациента. Пациенты находились на стационарном лечении в СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П. П. Кащенко» (главный врач — О. В. Лиманкин) и ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. акад. В. М. Бехтерева Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (Казань). Наблюдение включало 2 визита: Визит 1 на момент включения пациента в исследование и Визит 2 через 8 – 10 (9,3 ± 3,24) недель антипсихотической терапии в режиме монотерапии. Выделение ДНК осуществлялось с использованием набора реагентов «РИБО-преп». У всех пациентов определен генотип по следующим генетическим полиморфизмам *LEP* (rs7799039), *LEP* (rs3828942), *LEPR* (rs8179183), *NPY1R* (rs6837793), *NPY* (rs16147), *NPY* (rs5573), *NPY* (rs5574) и *NPY5R* (rs11100494). Определение аллелей генетических полиморфизмов проводилось с помощь ПЦР в режиме реального времени с использованием аллель-специфичных LNA-зондов. Набор реагентов и все реактивы для определения полиморфизмов произведены в ФБУН «Центральном НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. Амплификация проводились с использованием прибора «RotorGene 6000/Q» («Qiagen», Германия). Статистическая обработка проводилась с помощью статистического пакета SPSS 22.0.

Результаты. При изучении распределения генотипов между группами пациентов, у которых было зарегистрировано изменение массы тела при приеме антипсихотика в режиме монотерапии за период участия в проспективном исследовании, с группой пациентов без такового предварительные результаты не выявили значимых отличий ($p > 0,05$) для аллельных вариантов *LEP* (rs7799039), *LEP* (rs3828942), *NPY1R* (rs6837793), *NPY* (rs16147), *NPY* (rs5573), *NPY* (rs5574), *NPY5R* (rs11100494). Для полиморфизма гена нейропептида Y *NPY* (rs5573) выявлена ассоциацию с антипсихотик-индуцированными метаболическими нарушениями лишь на уровне тенденций. Расчет отношения шансов показал что для аллеля A OR = 0,43 (CI: 0,17 – 1,05), RR = 0,51, (CI: 0,24 – 1,07), SE = 0,15, SP = 0,69; аллеля G OR = 2,31 (CI: 0,94 – 5,64), RR = 1,92 (CI: 0,92 – 4,01), SE = 0,84, SP = 0,30. При проведении регрессионного анализа было установлено, что генотип A/A является протективным в отношении антипсихотик-индуцированного набора веса ($p < 0,01$).

При сравнении пациентов с антипсихотик-индуцированным набором веса и без такового выявлена ассоциация полиморфизма гена рецептора лептина *LEPR* (rs8179183) с развитием метаболических нарушений при приеме антипсихотиков ($p < 0,05$). Предварительные данные позволили установить протективную значимость аллеля G OR = 0,41 (CI: 0,18 – 0,93) $p < 0,05$; RR = 0,54 (CI: 0,32 – 0,91) $p < 0,05$; SE = 0,71, SP = 0,14, AUC=0,42, соответственно аллель C *LEPR* (rs8179183) является предрасполагающим аллелем OR = 2,38 (CI: 1,06 – 5,30) $p < 0,05$; RR = 1,82 (CI: 1,08 – 3,05) $p < 0,05$; SE = 0,28, SP = 0,85, AUC=0,56 в отношении риска развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений. Распределение частот генотипов по *NPY* (rs5573) и *LEPR* (rs8179183) не соответствовало распределению Харди-Вайнберга ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные предварительные результаты позволяют определить ключевые генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений. Продолжение настоящего исследования с увеличением выборки позволит получить валидные фармакогенетические маркеры безопасности антипсихотической терапии.

Взаимодействие серотониновых рецепторов мозга в патогенезе депрессии и механизме действия анксиолитиков и антидепрессантов

Науменко В. С.

ФИЦ Институт цитологии и генетики Сибирского Отделения РАН, Новосибирск, naumenko2002@mail.ru

Нейротрансмиттер серотонин (5-HT) вовлечен в регуляцию самых разнообразных видов поведения и физиологических функций. Нарушение в работе серотониновой системы приводят к развитию крайне тяжелых нарушений функции мозга и поведения, в том числе тревожности и депрессии. Среди множества 5-HT рецепторов, опосредующих действие серотонина на нейроны, особое внимание направлено на исследование 5-HT_{1A} рецепторов. Это связано, главным образом, с тем, что данный

рецептор является ключевым ауторегулятором функции серотониновой системы мозга. Известно, что 5-HT_{1A} рецепторы вовлечены в механизм действия антидепрессантов, а агонисты 5-HT_{1A} рецепторов являются клинически эффективными анксиолитиками. В последние годы получено множество данных, указывающих на существование взаимодействий между различными серотониновыми рецепторами, и показано значительное влияние этих взаимодействий в регуляции функции рецепторов.

Обнаружено, что хроническая активация 5-HT_{1A} рецепторов приводит не только к их десенситизации, но и оказывает существенное влияние на экспрессию генов, кодирующих 5-HT_{2A} рецепторы и ключевой фермент биосинтеза 5-HT мозга — триптофангидроксилазу-2. Несколькими работами показано, что функциональная активность 5-HT_{1A} рецептора может регулироваться как минимум двумя (5-HT_{2A} и 5-HT_7) серотониновыми рецепторами. Обнаружено, что предварительное введение антагониста 5-HT_{2A} рецепторов — кетансерина, повышает функциональную активность 5-HT_{1A} рецепторов, в то время как активация 5-HT_{2A} рецепторов их агонистом — DOI, наоборот, вызывает ингибирование функции 5-HT_{1A} рецепторов. С другой стороны, введение антагониста 5-HT_{1A} рецепторов — pMPPI, блокирует функциональный ответ активации 5-HT_{2A} рецепторов. Недавно, при помощи FRET (Förster Resonance Energy Transfer) анализа было показано, что 5-HT_{1A} рецепторы могут образовывать гетеродимеры с 5-HT_7 рецепторами и, более того, формирование данных белковых комплексов существенно ослабляет функциональную активность 5-HT_{1A} рецепторов. На основании этих данных было сделано предположение, объясняющее различную чувствительность к действию серотонина на фоне хронического введения антидепрессантов структурно идентичных 5-HT_{1A} рецепторов, локализованных пре- и постсинаптически,

Полученные в последние годы данные о взаимодействии серотониновых рецепторов значительно расширяют представление как о 5-HT рецепторах, так и о механизмах ауторегуляции этой важнейшей нейромедиаторной системы мозга. Выявлены функциональные взаимодействия между различными серотониновыми рецепторами и показано участие этих взаимодействий в механизмах регуляции поведения. Кроме того, установлено вовлечение гетеродимерных рецепторных комплексов в механизмы регуляции функции и инактивации 5-HT_{1A} рецепторов — ключевых ауторегуляторов серотониновой системы мозга. Выявлена значительная роль 5-HT_7 рецепторов как фактора модуляции функциональной активности 5-HT_{1A} рецепторов и предположено участие 5-HT_{1A}/5-HT_7 гетеродимеров в механизме возникновения депрессии и действия антидепрессантов и анксиолитиков.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16-54-12016.

Влияние антигликирующих соединений на внутриглазное давление и изменение прозрачности хрусталика глаза у крыс со стрептозотоцин индуцированным сахарным диабетом

Науменко Л. В., Говорова Ю. А., Кузнецова В. А., Соколова Е. В., Штырлин Ю. Г., Стрельник А. Д.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, milanaumenko@mail.ru

Сахарный диабет — заболевание, проявления которого связаны практически со всеми органами и системами человека. В зависимости от индивидуальных особенностей течения болезни, проявления, связанные с органами зрения возникают практически у всех пациентов. Диабетическая ретинопатия является специфическим микрососудистым осложнением диабета и является ведущей причиной потери зрения у населения в целом ряде стран. Кроме того высокое содержание глюкозы в крови не проходит бесследно не только для сосудов глазного дна, но и для хрусталика глаза. В связи с этим катаракта также является одной из причин нарушения зрения у пациентов с диабетом. У пациентов с диабетом, катаракта имеет раннее начало и развивается в 2 – 5 раз чаще.

Целью данного исследования является изучение влияния антигликирующих соединений на внутриглазное давление и изменение прозрачности хрусталика глаза у крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом.

Материалы и методы. Сахарный диабет вызывали внутривенным введением стрептозотоцина в дозе 45 мг/кг. Через 48 часов после инъекции стрептозотоцина у животных определяли уровень глюкозы. Животные с уровнем глюкозы в крови более 20 ммоль / л выбраны для дальнейшего изучения. Соединение Д-1, аминогуанидин и сульфасалозин вводили животным ежедневно однократно в течение трех месяцев.

Осмотр глаза проводился с использованием портативной щелевой лампы Digital hand-held slit lamp. Перед исследованием животным закапывали тропикамид 1 %.

Изменения прозрачности хрусталика были классифицированы на 4 стадии: эталонные 0 — нормальные линзы;

1 стадия — минимальная непрозрачность в центре;

2 стадия — неоднородное появление непрозрачности как в центре, так и в периферии линзы;

3 стадия — однородная опалесценция по всей линзе;

4 стадия- нормальная катаракта с ядерной непрозрачностью.

Внутриглазное давление определяли с помощью офтальмологического ветеринарного тонометра Tonovet (Финляндия).

Результаты исследования. Как видно из представленных данных отображение переднего сегмента показало, что в контрольной группе животных линзы были прозрачные до конца эксперимента. В группе со стрептозотоцин индуцированным диабетом развивалась 3 стадия изменения прозрачности хрусталика глаза. В группе животных получающих соединение Д-1 наблюдалась отсроченная прогрессия катаракты по сравнению с группой диабетических соединений. Однако в группе животных получающих сульфасалазин изменения прозрачности хрусталика были такие же как и в группе животных с диабетом. У животных получающих аминогуанидин не наблюдалось практически никаких изменений прозрачности хрусталика. Также было выявлено, что у животных со стрептозотоциновым диабетом на 19 % повышается внутриглазное давление. В группах животных получающих соединение Д-1 и аминогуанидин данный показатель снижался до нормы. У животных получающих сульфасалазин никаких изменений по сравнению с крупой диабетических животных выявлено не было.

Выводы. Таким образом, изученные антигликирующие соединения способствуют отсроченному развитию катаракты и нормализуют внутриглазное давление у животных со стрептозотоци-индуцированным сахарным диабетом.

Значение времени суток для выраженности анальгетической активности диклофенака, преднизолона и их комбинации с мелатонином у крыс с адъювантным артритом

Наумов С. С., Кильдишева К. В., Арушанян Э. Б.

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, n stanislav@mail.ru

Актуальность. Как известно, болевая чувствительность претерпевает суточные колебания. При некоторых заболеваниях, в частности ревматоидном артрите, наблюдается нарушение циркадианного ритма боли с более выраженной симптоматикой в утреннее время. Это может быть связано с особенностями секреторной активности эпифиза и его основного гормона мелатонина (МТ).

Цель. Изучить влияние противовоспалительных препаратов и МТ при их изолированном и сочетанном введении на суточный ритм болевой чувствительности у крыс с экспериментальным артритом.

Материал и методы. Опыты проводились на 140 крысах-самцах в два этапа. На первом этапе были определены минимальные эффективные дозы препаратов, которые вводились внутрибрюшинно в течение 14 суток у крыс с адъювантным артритом. После определения подпороговых доз вещества вводились в комбинации преднизолон (ПР, 0,5 мг/кг) + МТ (0,1 мг/кг) и диклофенак (ДФ, 2,0 мг/кг) + МТ (0,1 мг/кг) по аналогичной схеме. Контролем служили группы, которым вводился физиологический раствор и животные без артрита. Исследование болевой чувствительности проводилось в тесте «Горячая пластина» (t = 55 °C) при фиксированном световом режиме в утренние (07:00 – 08:00) и вечерние часы (19:00 – 20:00). Учитывались показатели латентного времени вертикальной стойки, что характеризовало величину порога бо-

левой чувствительности. Процент угнетения болевой реакции (УБР) препаратом рассчитывали по показателю латентного времени реакции облизывания задних лапок. Все показатели были обработаны в программе BIOSTAT, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. У интактных крыс порог болевой чувствительности был выше утром и снижался к вечеру. После введения адъюванта Фрейнда у в контроле животных наблюдали достоверное повышение чувствительности в утренние часы. При этом менялась суточная динамика чувствительности к боли: она оказывалась ниже в вечернее время. ДФ увеличивал порог восприимчивости к боли, однако слабо влиял на его циркадианные колебания. При введении ПР также отмечено увеличение болевого порога, которому сопутствовало уменьшение суточных колебаний чувствительности к термическому раздражителю. Подобные результаты были получены и при введении МТ. Во всех случаях изолированного введения веществ, коэффициент УБР был больше в утренние часы.

Более значимое увеличение болевого порога отмечалось при сочетанном введении препаратов ($p < 0,05$), причем показатель был выше в комбинации ПР + МТ. В этой группе процент УБР достигал 250,0 % утром и 157,1 % вечером. Несколько меньше порог болевой чувствительности был в группе, когда ДФ сочетали с МТ. Однако, добавление МТ приводило к более значимому повышению показателя УБР — 278,8 и 142,8 % и сглаживанию суточных колебаний болевого порога по сравнению с изолированным введением ДФ. В обоих случаях сочетанного введения веществ наблюдалось уменьшение амплитуды утренних и вечерних колебаний порога болевой чувствительности в сравнении с контрольной группой.

Выводы. ПР и ДФ понижали боевую чувствительность у крыс с адъювантным артритом сильнее в утренние часы. МТ оказывал сходное действие и потенцировал анальгетическую активность использованных веществ с уменьшением суточных колебаний.

Оптимизация антимикробной терапии у онкологических больных с гнойно-воспалительными заболеваниями на фоне химиотерапии

Невская Н. А.

Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск, newskayan@rambler.ru

Актуальность. Гнойно-воспалительные заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности онкологических больных, особенно в состоянии гранулоцитопении после курсов химиотерапии. Важную роль при этом играет своевременно начатая эмпирическая антибактериальная терапия. Применение антибактериальной терапии в онкологии преследует цель ликвидировать инфекционные осложнения основного заболевания, за счет чего снижается степень «агрессии» на организм, вызванной как онкологическим процессом, так и его последствиями (присоединение инфекции, развитие сепсиса).

Факторами, предрасполагающими к инфекции, являются: опухолевая интоксикация, интоксикация вследствие проводимого противоопухолевого лечения, миело- и иммуносупрессия, повреждение естественных защитных барьеров в результате цитостатического лечения, обширные оперативные вмешательства, часто сопровождаемые массивной кровопотерей, инвазивные медицинские манипуляции. В зависимости от локализации основного процесса инфекционные осложнения развиваются у 12 – 50 % онкологических больных, а при лейкозах этот показатель приближается к 75 %.

Подбор антибиотиков в данном случае является принципиальной задачей, так как подавление инфекционного очага в достаточно короткие сроки уменьшает риск развития септических осложнений и способствует быстрой стабилизации состояния больных.

Анализ многочисленных литературных данных показывает, что несмотря на то, что в настоящее время существует большой выбор антибактериальных препаратов, в том числе и новых комбинированных препаратов, сохраняется высокая летальность от инфекций и в первую очередь от инфекций, вызванных резистентными бактериями. То есть проводимая в рутинной практике антибактериальная терапия не всегда эффективна.

На основании вышеизложенного представляется целесообразным исследовать структуру и эффективность потребления антимикробных препаратов и разработать новые подходы к антибактериальной терапии у онкологических больных с гнойно-воспалительными заболеваниями на фоне химиотерапии.

Цель исследования. Разработать систему рационального и оптимального применения антимикробных препаратов у онкологических больных с гнойно-воспалительными заболеваниями на фоне химиотерапии с использованием фармакоэпидемиологического анализа потребления антимикробных препаратов, с учетом данных микробиологического мониторинга и проведения организационно-методических мероприятий.

Материалы и методы. Клинико-лабораторный метод (подтверждение ИМС, выявление этиологических факторов, оценка клинической эффективности терапии); ретроспективный анализ первичной медицинской документации онкологических больных КГБУЗ Краевой клинический центр онкологии МЗ ХК; фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический метод (затраты/эффективность); статистические методы.

Выводы. Разработанные методы составления отделенческих формуляров антибактериальных препаратов представляют собой новое средство оптимизации процесса лечения гнойно-воспалительных заболеваний у онкологических больных на фоне химиотерапии путем повышения качества антибактериальной терапии. Формуляры должны быть просты в применении, удобны для пользователя.

Фармакологическое ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1 в культивируемых кардиомиоцитах H9c2 препятствует развитию патологических процессов, вызываемых хронической гипергликемией

Недорубова И. А., Ефремова А. С., Мокроусова В. О., Салихова Д. И., Шрам С. И.

Институт молекулярной генетики РАН, Москва, shram@img.ras.ru

Актуальность исследования. Диабетическая кардиомиопатия является одним из наиболее распространенных и опасных осложнений сахарного диабета. Она характеризуется целым рядом метаболических, морфологических и функциональных нарушений, приводящих к развитию застойной сердечной недостаточности. Отсутствие эффективных средств для профилактики и лечения диабетической кардиомиопатии требует выяснения детальных молекулярных механизмов, лежащих в её основе, а также поиска новых фармакологических мишеней для её терапии. В этой связи обращает на себя внимание система поли(АДФ-рибозил)ирования (ПАРирования) белков, которая выполняет важную роль в поддержании стабильности генома, реорганизации хроматина, регуляции экспрессии генов и в других процессах, направленных на поддержание высокой жизнеспособности и нормального функционирования клетки. Известно, что при целом ряде патологий, прежде всего ассоциированных с окислительным стрессом и воспалением, активация ПАРирования (главным образом связанная с активацией ядерного белка поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1 — ПАРП-1) является своеобразным триггером для запуска каскада внутриклеточных патологических реакций. При этом роль системы ПАРирования белков в развитии диабетической кардиомиопатии, также как и возможные терапевтические эффекты ингибиторов ПАРП-1 при этой патологии, пока еще мало изучены.

Цель работы. Исследовать влияние фармакологического ингибирования ПАРП-1 на процессы гибели, старения и гипертрофии кардиомиоцитов крысы H9c2, вызываемые хронической гипергликемией.

Методы. Исследования проводились на культурах кардиомиоцитов крысы H9c2. Хроническую гипергликемию вызывали инкубацией клеток в среде с высокой концентрацией D-глюкозы (30 мМ) в течение 1 – 10 сут. Контрольные культуры клеток H9c2 инкубировали в условиях нормогликемии (D-глюкоза — 5,5 мМ), или в присутствие D-маннитола (24,5 мМ; концентрация D-глюкозы составляла 5,5 мМ). Число апоптотических клеток в культуре оценивали методом TUNEL, число сенесцентных клеток — методом анализа ассоциированной со старением активности бета-галактозидазы (SA-b-Gal), а степень гипертрофии — по изменению геометрических размеров клеток.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что помещение кардиомиоцитах H9c2 в условия гипергликемии приводит к развитию хронического окислительного стресса, который, в свою очередь, запускает целый ряд патологических реакций, приводящих к снижению жизнеспособности клеточной популяции, гибели клеток, клеточному старению и гипертрофии. Обнаружено также, что гипергликемия вызывает устойчивое увеличение базального уровня ПАР в клетках H9c2. Фармакологическое ингибирование ПАРП-1, также, как и нейтрализация антиоксидантами образующихся в клетках активных форм кислорода, практически полностью предотвращали вызываемые гипергликемией апоптотическую гибель, старение и гипертрофию кардиомиоцитов H9c2. Это свидетельствует о ключевой роли окислительного стресса и системы ПАРирования белков в этих процессах.

Выводы. Полученные результаты указывают на то, что в основе целого ряда патологических реакций кардиомиоцитов на повышенное содержание в ткани глюкозы может лежать хроническая активация ПАРирования ядерных белков. В этой связи фармакологическое ингибирование ПАРП-1 можно рассматривать как перспективный подход для кардиопротекторной терапии, направленной на предотвращение развития сердечной недостаточности, вызываемой диабетической кардиомиопатией.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-04-01870).

Особенности анксиолитического действия нового анксиолитика, блокатора центральных холецистокининовых рецепторов ГБ-115

Незнамов Г. Г., Дорофеева О. А., Метлина М. В., Сюняков Т. С., Ивашкина Н. Ю.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, zakusovpharm@mail.ru

Актуальность. В настоящее время появляется все больше данных о многофакторном контроле тревоги и эмоционально-стрессовых реакций (Середенин С. Б., 2007). В этой связи актуальным является поиск и разработка оригинальных анксиолитиков на основе принципиально новых мишеней фармакологической регуляции тревожных расстройств. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имении В. В. Закусова» создан новый препарат пептидной природы — ГБ-115, являющийся низкоаффинным блокатором центральных холецистокининовых рецепторов, обладающий анксиолитическими свойствами.

Цель исследования: определение в клинических условиях пилотного исследования особенностей анксиолитического действия ГБ-115.

Материалы и методы. В исследование включено 30 больных (21 женщин, 9 мужчин), с генерализованным тревожным расстройством (F41.1 по МКБ 10), в возрасте от 22 до 53 лет в рамках IIа фазы открытого клинического изучения препарата. ГБ-115 применялся в течение 21 дня. Для оценки состояния больных использовались: шкала тревоги Гамильтона, шкала выраженности симптоматики, тест Спилбергера – Ханина, субъективная шкала оценки астении (MFI), шкала общего клинического впечатления (CGI), компьютеризованная методика психофизиологического исследования НС- ПсихоТест.

Результаты и их обсуждение. Выявлено наличие у ГБ-115 терапевтически значимого психотропного эффекта в виде сочетания анксиолитического действия со стимулирующим компонентом. Определена терапевтически эффективная доза препарата, составляющая 6 мг в сутки. Установлено быстрое развитие терапевтического действия ГБ-115 с первых дней терапии. Показано, что позитивное влияние препарата на психическое состояние больных реализуется в одновременно достигаемой редукции тревоги и эмоционального напряжения, астенических проявлений и нарушений ночного сна, пониженного уровня бодрствования, вегетативных расстройств, без характерных для бензодиазепинов гипно-седативных и миорелаксантных эффектов. Выявлено положительное влияние препарата на психофизиологические показатели — внимания, скорости реакций и исполнительных функций, психомоторной координации. В результате применения ГБ-115 у больных с генерализованным тревожным расстройством по оценке подшкалы CGI «значительный» терапевтический эффект достигался у 48 %, а «умеренный» — у 44 % больных. Установлена хорошая переносимость и безопасность применения ГБ-115, при единичных несистемных, спонтанно редуцировавшихся нежелательных явлений при использовании препарата.

Выводы: 1. В условиях терапевтического применения ГБ-115 у больных с генерализованными тревожными расстройствами подтверждены экспериментальные данные о наличии у препарата анксиолитического действия. 2. Благоприятный профиль спектральных характеристик психотропной активности и переносимости ГБ-115 свидетельствует о перспективности его дальнейшей разработки в качестве анксиолитического средства. 3. Результаты клинического исследования подтверждают данные фундаментальных работ об участии холецистокининовой системы в регуляции тревоги.

Новые перспективы фармакологической коррекции когнитивных расстройств при шизофрении

Незнамов Г. Г., Сюняков Т. С., Богданова И. О., Коваленок Т. В., Чепелюк А. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, neznamovpharm@mail.ru

В современных представлениях о патогенезе, клинической картине, течении и прогнозе шизофрении все более важная роль отводится нарушениям когнитивных функций. Снижение общего когнитивного функционирования и познавательных процессов у больных до манифестации заболевания и в состоянии ремиссии, отсутствие положительного влияния на них нейролептиков с различными механизмами действия, эффективных при терапии продуктивной симптоматики, обусловили формирование парадигмы о когнитивном дефиците как основе шизофренического процесса и его значимости в качестве специфического фактора в деменсиональной модели патологии, наряду с позитивной, негативной и аффективной симптоматикой. В этой связи, являются актуальными поиск и разработка принципиально новых антипсихотиков, основных препаратов для лечения шизофрении, с наличием в их спектральных характеристиках позитивного влияния на когнитивные функции. Существующие препараты с дофаминовым механизмом действия и атипичные антипсихотики последних поколений с дофамино- и серотонино-негативными эффектами, как правило, ухудшают когнитивные функции. Отмечаемое в ряде исследований терапевтическое влияние атипичных антипсихотиков на проявление когнитивного дефицита и негативную симптоматику вероятно связано с общей нормализацией состояния больных, обусловленной антипсихотическим действием и незначительностью у них экстрапирамидных эффектов. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» разработан дилепт — препарат пептидной природы, имитирующий структуру атипичного нейролептика сульпирида и активного участка НТ $_{8-13}$ нейротензина (Гудашева Т. А., 1997). В экспериментальных исследованиях (Островская Р. У., 2005 – 2012) у препарата выявлено наличие антипсихотического эффекта, сочетающегося с положительным когнитотропным действием, реализация которого связана с холинопозитивными механизмами.

Целью настоящего исследования являлась характеристика в клинических условиях антипсихотического и прокогнитивного действия препарата. Пилотное клиническое исследование дилепта проведено у 25 больных с псевдоневротической шизофренией (F21.3 по МКБ-10) с сочетанием клинической картины обсессивно-фобических расстройств и небредовой ипохондрии, неглубоких негативных проявлений, изменений личности и когнитивных нарушений. Препарат применялся 28 дней, первые 14 дней в монотерапии с последующим включением в терапевтический комплекс феназепама при низкой эффективности дилепта. Для оценки действия препарата использовались симптоматическая шкала, шкалы PANS и CGI, тест Векслера. На этапе поиска эффективных доз дилепт назначался в дозах 60, 120 и 200 мг в сутки. Установлено, что эффективной является доза 200 мг в сутки, при ее применении, в том числе в комбинации с феназепамом (0,5 – 2 мг), достигались большое или очень большое улучшение и умеренный или значительный эффект по подшкалам CGI у 73,3 % и 80 % больных. Меньшие дозы, в том числе в комбинации с феназепамом, оказались низкоэффективными. Установлено наличие у дилепта антипсихотического эффекта, реализующегося во влиянии на позитивную и негативную симптоматику, сочетающегося со стимулирующим (дезингибирующим) компонентом и отсутст-

вием экстрапирамидных проявлений. Обнаружено терапевтическое действие дилепта на характерные для шизофрении когнитивные нарушения внимания, памяти, исполнительных функций, процессы целеполагания, построения программы действия и т.д.

Выводы: В клинических условиях подтверждены данные о перспективности поиска препаратов с антипсихотической активностью на основе нейротензина. Установлено наличие в спектре действия дилепта, имеющего терапевтическое значение для применения при шизофрении, сочетания антипсихотического, стимулирующего и прокогнитивного эффектов.

Прогностическое значение ЭЭГ при лечении больных в критических состояниях

Неробкова Л. Н., Филатова Ю. Б., Воронина Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, Ln_nerobkova@mail.ru

Одной из наиболее важных проблем, с которыми сталкиваются фармако-ЭЭГ исследования, является трудность оценки эффектов препаратов у больных в критических состояниях. Количественная фармако-ЭЭГ с введением новых компьютерных технологий представляет собой ценный метод определения, как при контроле дозировки препарата, так и для демонстрации влияния препаратов на определенные структуры мозга, что было недоступно при визуальном анализе ЭЭГ. Остается важным вопрос о прогнозировании по картине ЭЭГ восстановления нормальной деятельности мозга. Структурно-функциональные взаимоотношения являются важным аспектом при фармако-ЭЭГ исследованиях у больных в критических состояниях. В нормально работающем мозге человека поддерживается определенный баланс процессов возбуждения и торможения, что выражается в определенном уровне когерентности (КОГ), отражающем оптимальные характер связи межцентральных отношений. При нарушениях высших функций мозга структура сбалансированных в норме межцентральных отношений нарушается.

Задачей настоящего исследования был поиск прогностически значимых показателей ЭЭГ для восстановления нормальной деятельности мозга на фоне лечения больных в критических состояниях на основе изучения особенностей структурно-функциональных взаимоотношений различных структур мозга с использованием комплексного исследования когерентных межзональных связей с топографическим картированием и локализацией эквивалентных дипольных источников отдельных ЭЭГ — составляющих.

Исследования проводились на базе ООО «Центр инновационных медицинских технологий» г. Москвы. Регистрация ЭЭГ проводилась с использованием 8-ми канального электроэнцефалографа Нейрон-спектр 1 (Россия), с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,3. Использовался монополярный способ регистрации ЭЭГ, 8 активных электродов располагались в соответствии с международной системой Джаспера «10 – 20», с охватом основных зон конвекситальной поверхности головы: фронтальные, центральные, окципитальные и темпоральные. В качестве референтных использовались ушные билатеральные электроды (А1, А2). Запись фоновой ЭЭГ проводилась в течение 10 минут с проведением функциональных проб (ритмическая фотостимуляция). Методы анализа включали визуальный анализ и методы компьютерной обработки ЭЭГ (с использованием программы Brainsys Neuro-KM 739 (Митрофанов А. А.) и программы пространственной локализации источника «Braint Loc», (Ю. М. Коптелов и соавт. 2003).

Проведенные исследования с использованием многопараметрического метода анализа ЭЭГ с комплексным исследованием когерентных межзональных связей с топографическим картированием и локализацией эквивалентных дипольных источников отдельных ЭЭГ — составляющих показали, что на разных стадиях критических состояний формируются своеобразные патологические системы межцентральных отношений биоэлектрических процессов, отличающиеся от нормы. Наиболее характерной особенностью спектрально-когерентных показателей является значительное снижение как межполушарных, так и внутриполушарных связей, особенно, при неблагоприятном течении патологического процесса, уровень КОГ глобально падает, происходит распад функциональных связей. Так в электрограммах пациентов с дельта-комой отмечалось отсутствие всех межполушарных связей в диапазоне альфа- и бета-частот, но сохранялось большинство межполушарных связей для дельта-частот. Общим для структуры когерентных связей ЭЭГ при этом было рассогласование активности правого и левого полушарий. Получены характерные признаки изменений межцентральных нейрональных связей на разных стадиях вегетативного состояния до и на фоне болюсного введения диазепама, выявленное при этом усиление средних и длинных внутриполушарных связей в лобно-затылочных, височно-затылочных и лобно-височных парах левого полушария, является признаком восстановления активности структур среднего мозга и диэнцефальных структур, трехмерная компьютерная локализация дипольных источников бета-активности выявила источник её генерации в лобно-височных областях левого полушария с захватом амигдало-гиппокампальных структур, что в данном случае являлось прогностически благоприятным. В настоящее время регистрация ЭЭГ все чаще используются для оценки функционального состояния и степени повреждения головного мозга у пациентов с нарушениями сознания и прогноза выхода на ранних стадиях нарушения сознания.

Отдаленные генотоксические эффекты у мышей линии CBA после однократного применения паклитаксела в МПД

Неупокоева О. В., Воронова О. Л., Федорова Е. П., Ермолаева Л. А., Чурин А. А.

НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томского НИМЦ, Томск, repaov@mail.ru

В настоящее время имеются отчетливые представления о важной роли хромосомных нарушений в развитии различных заболеваний, в том числе онкологических. Повреждение молекул ДНК веществами химической природы, в частности противоопухолевыми препаратами, на ранних сроках наблюдения хорошо известно, хотя считается, что клетки с поврежденным наследственным материалом подвергаются апоптозу. Отдаленные же генотоксические эффекты ксенобиотиков менее изучены. Тем ни менее, индуцированные мутации могут стать причиной образования целого клона клеток с измененным геномом. Это, вероятно, способствует возникновению и развитию медицинских проблем у лиц, перенесших химиотерапию или подвергшихся воздействию химических отравляющих веществ.

Поэтому **целью нашего исследования** стало изучение ранних и отдаленных мутагенных эффектов (24, 48 ч и 3 месяца) после однократного применения противоопухолевого препарата паклитаксела в максимально переносимой дозе (МПД) на наследственный материал клеток костного мозга самцов и самок мышей линии CBA. Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены институтской комиссией по уходу и использованию животных (IACUC) на предмет соответствия регулирующим актам. Эксперименты были проведены на 60 самцах и самках мышей линии CBA/CaLac. Паклитаксел («Митотакс», Индия) вводили однократно внутрибрюшинно в МПД 40 мг/кг. МПД рассчитывали методом графического пробит-анализа. Цитостатик растворяли *ex tempore*. Исследования метафаз хромосом в костном мозге проводили через 24, 48ч и 3 месяца после применения паклитаксела по модифицированному методу Форда. Во всех группах от каждого животного анализировали по 100 метафаз. Учитывали количество поврежденных метафаз, число аберрантных хромосом, одиночных и парных фрагментов, количество хроматидных и хромосомных обменов, пробелов, а также количество полиплоидных клеток. Данные обрабатывали с помощью пакета статистических программ «StatPlus 2009».

Было установлено, что паклитаксел в дозе 40 мг/кг индуцирует в клетках костного мозга самцов и самок мышей максимальное количество структурных повреждений хромосом через 24 ч после введения, а геномных — через 48 ч. Причем, паклитаксел индуцирует в костном мозге мышей-самок большее количество структурных аберраций, чем у мышей-самцов (24 ч). Ранее в НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга, было показано, что потомство самок или самцов, получавших паклитаксел непосредственно за 3 месяца до спаривания, характеризуется повышенной частотой встречаемости патологических нарушений и изменениями в реакции иммунной системы. В нашем же исследовании установлено, что через 3 месяца после однократного

введения паклитаксела количество структурных повреждений хромосом в метафазах, а также полиплоидных клеток у самцов и самок мышей достоверно превышает значения, соответствующих показателей в контрольных группах животных (у самцов в 5,2 и 6,6 раз, у самок в 4,6 и 8 раз). Появление стабильных аберраций, вероятно, связано с повреждением стволовых клеток, что и обуславливает неблагоприятные эффекты на органы и системы организма в целом.

Таким образом, в проведенном исследовании выявлено, что паклитаксел при однократном введении в дозе 40 мг/кг через 3 месяца оказывает отдаленные токсические эффекты на наследственный материал клеток костного мозга.

Нейропсихотропные эффекты новых 3-замещенных тиетан-1,1-диоксидов

Никитина И. Л., Иванова О. А., Алехин Е. К.

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, irennixleo@gmail.com

Актуальность. Депрессии представляют собой значимую медико-социальную проблему, занимая ведущие позиции в структуре инвалидизации и временной нетрудоспособности населения развитых стран. Прогнозируется, что к 2030 году по уровню затрат на их лечение они выйдут на первое место в мире, поэтому поиск и создание новых антидепрессивных препаратов является актуальным. Ранее нами найдена молекула-лидер — 3-метокситиетан-1,1-диоксид с выраженными антидепрессивными свойствами.

Цель. Изучение нейропсихотропных эффектов новых 3-замещенных тиетан-1,1-диоксидов — структурных аналогов 3-метокситиетан-1,1-диоксида.

Материалы и методы. Нейропсихотропную активность исследовали с помощью батареи стандартных поведенческих тестов (подвешивания за хвост, принудительного плавания [ПП], открытого поля [ОП], приподнятого крестообразного лабиринта [ПКЛ]) и методов нейрофармакологического взаимодействия [НФВ] (5-окситриптофанового гиперкинеза, клонидиновой и апоморфиновой, резерпиновой гипотермии, пикротоксиновых судорог, галоперидоловой каталепсии), антидепрессивную (АД) активность изучали на моделях «хронический мягкий стресс»; анальгетическую активность в тесте горячей пластины (ТГП), безопасность оценивали в тестах острой (мыши) и субхронической токсичности (крысы), ротород-тесте. *In silico* для расчета фармакокинетических характеристик и рисков токсичности применяли программу «*Osiris DataWarrior*» (рассчитывали условия подобия лекарству — «*drug-likeness*»; число доноров и акцепторов водородной связи, logP, риск развития мутагенных, канцерогенных эффектов, раздражающего действия и репродуктивной токсичности). Эксперименты выполнены на неинбредных мышах — самцах, в качестве референтных препаратов использовали флуоксетин (10 мг/кг) и амитриптилин (10 мг/кг). Новые тиетан-1,1-замещенные диоксиды (лабораторные шифры Н-14, Н-199/1, Н-214, Н-215, Н-216, Н-121, Н-123, Н-222) исследовали при внутрибрюшинном (в/б) введении (однократном и 14-кратном) в дозах 2 мг/кг и эквимолярных препаратам сравнения. Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ «Statistics 7.0».

Результаты и обсуждение. При однократном в/б введении статистически значимый АД эффект в тесте ПП вызывали Н-14, Н-199/1. Н-17 проявлял психоседативное действие, а Н-214 и Н-17 снижали индекс «эмоциональной тревожности» в тесте ОП; значимый анальгетическое действие в ТГП оказывали Н-17, Н-214 и Н-123; а Н-17, Н-199/1 и Н-215 в тесте ПКЛ вызывали увеличение времени нахождения в открытых рукавах лабиринта на 58 – 71 % и количества свешиваний на 44 – 67 % по сравнению с контрольной группой. При 14-кратном в/б введении значимый АД эффект, сравнимый с референтными препаратами, выявлен у Н-14, Н-17, Н-121, Н-123, Н-216 и Н-222, а Н-123 и Н-215 значимо снижали ориентировочно — исследовательскую активность в ОП. Исследованные 3-замещенные тиетан-1,1-диоксиды низкотоксичны (III-V классы опасности) и в изученных дозах не оказывают угнетающего влияния на центральную нервную систему (тест «ротород»). Результаты тестов НФВ свидетельствуют, что АД эффект изученных молекул реализуется за счет активации норадренергической / дофаминергической / серотонинергической нейротрансмиссии. Что могут быть связаны с блокадой пресинаптических α2-адренергических ауто- и гетерорецепторов.

Для оценки потенциала молекул «лекарственных кандидатов» были рассчитаны индексы «*drug-likeness*» и «*drug-score*». У всех 3-замещенных тиетан-1,1-диоксидов показатель «drug-likeness» имел низкие значения, что связано с отсутствием тиетан — содержащих лекарственных препаратов, а суммарный «*drug-score*» был высоким за счет отсутствия токсических рисков и положительных показателей липофильности и молекулярной массы.

Выводы. 3-замещенные тиетан-1,1-диоксиды являются перспективными для дальнейшего изучения их фармакологической активности с целью создания на их основе инновационных психотропных лекарственных средств.

Клинические исследования вакцинных препаратов: основные положения и особенности

Никитюк Н. Ф., Гаврилова Н. А., Обухов Ю. И.

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва; nikityuk n@mail.ru

Среди иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) вакцинные препараты составляют достаточно большую группу. Широкое применение вакцин практически в любой области медицины с целью профилактики, диагностики и лечения как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний, определяет их значимость в здравоохранении.

Процесс изучения вакцинного препарата начинается после получения результатов доклинического исследования и состоит из последовательного проведения четырех фаз клинического исследования. Каждая фаза является отдельным клиническим исследованием, предусматривающим изучение препарата в соответствии с его целями и задачами.

Клинические исследования вакцин планируются при: внедрении в практику вновь разработанных препаратов; регистрации зарубежных вакцин; изменении возрастных дозировок и схемы иммунизации; изменении технологии изготовления препарата и внесении изменений в разделы инструкции по применению.

Проведение клинических исследований (КИ) ИЛП является многоэтапным мероприятием, при этом дизайн исследования планируется в соответствии со следующими основными положениями:

– видом вакцинного препарата (живые, инактивированные, субъединичные, анатоксины, рекомбинантные, коньюгированные, комбинированные и др.);

– содержанием вспомогательных веществ в составе вакцины (адьюванты, стабилизаторы, иммуностимуляторы и др.);

– целью применения в практике здравоохранения (лечебная, профилактическая);

– показанием к применению в рамках Национального календаря профилактических прививок (плановые и по эпидемическим показаниям);

– отбором участников для исследования (здоровые добровольцы) и их количеством (репрезентативная выборка для оценки коллективного иммунитета);

– схемой иммунизации и соблюдением интервала между введениями исследуемой вакцины и другими вакцинами календаря профилактических прививок.

Проведение клинических исследований вакцинного препарата ориентировано, главным образом, на изучение безопасности, реактогенности, иммуногенных свойств вакцины с последующим подбором оптимальных доз и схемы иммунизации, установление профилактической эффективности исследуемой вакцины. С целью достоверности полученных результатов клинические исследования следует планировать с учетом следующих особенностей:

– здоровые добровольцы в основной и сравнительной группах не должны различаться по возрасту и полу;

– исследуемая вакцина должна быть одной серии;

– забор крови у здоровых добровольцев в период скрининга осуществляется в первые 2 недели;

– постановка сывороток крови должна планироваться на базе одной лаборатории с использованием зарегистрированных тест-систем.

Отбор участников для клинического исследования осуществляется на основании правовых и этических принципов, осно-

ванных на существующих национальных требованиях к качеству лекарственных препаратов и принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Соблюдение основных положений и принципов при проведении клинического исследования вакцин позволит объективно оценить полученные результаты по изучению безопасности и эффективности вакцинного препарата.

Исследование нейропротекторного действия замещенного глипролина — этилового эфира N-фенилацетилглицил-L-пролина ГЗК-111 *in vitro*

Николаев С. В., Колясникова К. Н., Антипов П. И., Золотов Н. Н., Антипова Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, cergej.nikolajev@gmail.com

Актуальность. Нейропептид цикло-L-пролилглицин (L-ЦПГ), синтезированный в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова в качестве топологического аналога Пирацетама, был позже обнаружен в мозге крыс (Гудашева и соавт., 1996). L-ЦПГ обладает анксиолитическим, антигипоксическим, нейропротекторным и антиамнестическим эффектами *in vivo* (Гудашева и соавт., 2015). Впоследствии был синтезирован замещенный глипролин — этиловый эфир N-фенилацетилглицил-L-пролина (ГЗК-111), который метаболизируется до ЦПГ и вызывает аналогичные эффекты *in vivo* (Гудашева и соавт., 2017). Нейропротекторное действие ГЗК-111 в культуре клеток ранее не исследовалось.

Цель. Исследовать нейропротекторное действие ГЗК-111 *in vitro* на разных моделях повреждения клеток.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на гиппокампальных клетках линии HT-22 и клетках нейробластомы человека линии SH-SY5Y. Клетки культивировали в среде ДМЕМ в случае клеток HT-22 с добавлением 5 % эмбриональной телячьей сыворотки FBS, в случае клеток SH-SY5Y — 15 % FBS, при температуре 37 єС в атмосфере, содержащей 5 % CO_2. Оксидативный стресс и глутаматную токсичность моделировали в культуре клеток HT-22, 6-гидроксидофамининдуцированную токсичность — в культуре клеток SH-SY5Y. Оксидативный стресс моделировали путем внесения H_2O_2 в конечной концентрации 1,5 мМ. Спустя 30 минут среду заменяли на обычную. Еще через 4 часа выполняли измерение жизнеспособности клеток. Глутаматную токсичность воспроизводили путем внесения в культуральную среду глутаминовой кислоты (5 мМ). Через 24 ч среду осуществляли смену культуральной среды. Жизнеспособность клеток измеряли через 24 ч. Клеточную модель болезни Паркинсона воспроизводили путем внесения 6-гидроксидофамина (6-ОНДА) (100 мкМ). Через 24 ч среду заменяли на обыч-ную. Через 24 ч измеряли жизнеспособность клеток. ГЗК-111 вносили за 24 ч до повреждения или сразу после смены среды в концентрациях 10^{-5} – 10^{-8} М. Жизнеспособность клеток оценивали МТТ-тестом с использованием 0,5 % раствора 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромида (МТТ). Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Multiscan EX при длине волны 600 нм.

Результаты и их обсуждение. Глутаминовая кислота и перекись водорода снижали жизнеспособность клеток HT-22 на 35 и 40 % соответственно по сравнению с контролем ($p < 0.001$). ГЗК-111 не оказывал значимого нейропротекторного действия на клетки линии HT-22 ни на модели глутаматной токсичности, ни на модели оксидативного стресса. На модели 6-ОНДА-индуцированного повреждения клеток линии SH-SY5Y их жизнеспособность снижалась на 30 % по сравнению с контролем ($p < 0.005$). ГЗК-111 статистически значимо защищал клетки от повреждения при внесении за 24 ч до повреждения в концентрациях 10^{-6} – 10^{-7} М.

Известно, что ГЗК-111 метаболизируется до ЦПГ. ЦПГ является положительным модулятором AMPA-рецепторов и осуществляет свое действие, в том числе, и через этот механизм. Для культур гиппокампальных клеток HT-22 и клеток нейробластомы человека линии SH-SY5Y показано наличие AMPA-рецепторов, но субъединичный состав этих рецепторов отличается. Отсутствие защитного действия ГЗК-111 в культуре гиппокампальных клеток и наличие такового в клетках нейробластомы можно было бы объяснить разным субъединичным составом AMPA-рецепторов. Однако внесение ЦПГ в обе культуры клеток оказывало защитный эффект (Николаев и соавт., 2017). Можно предположить, что такое разное действие ГЗК-111 может быть связано с особенностями ферментативных систем этих линий клеток.

Выводы. ГЗК-111 оказывает нейропротекторное действие на клетках нейробластомы человека линии SH-SY5Y в условиях 6-ОНДА-токсичности.

Влияние синбиотического препарата на микробиом кишечника

Николаева О. Н.

Башкирский государственный аграрный университет, Уфа, oksananik83@mail.ru

В условиях ухудшающейся экологической обстановки, интенсификации животноводства, лекарственного прессинга отмечается тенденция к расширению спектра патологических состояний, сопровождающихся нарушением микроэкологического равновесия различных полостей макроорганизма. Известно, что нормальная микрофлора пищеварительного тракта выполняет чрезвычайно сложную физиологическую, иммунологическую и антагонистическую функции. Одна из важнейших функций нормальной микрофлоры — обеспечение колонизационной резистентности макроорганизма, препятствующей заселению желудочно-кишечного тракта патогенной и условно-патогенной микрофлорой. С учетом мировых тенденций максимального ограничения применения синтетических фармакологических препаратов, включая антибиотики, восстановление нормобиоза с помощью пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков становится необходимым элементом современного производства.

Цель исследования — изучение влияния синбиотических композиций на основе лактобактерий и лекарственного сырья на динамику нормофлоры микробиоценоза кишечника новорождённых телят.

Материалы и методы. Телята контрольной группы содержались в условиях принятой технологии содержания и кормления; телята второй, третьей, четвертой и пятой групп — получали композиции фитопробиотиков с люцерной посевной; чистотелом большим; барбарисом обыкновенным; люцерной посевной и барбарисом обыкновенным, соответственно, с рождения в два этапа ежедневно по 20 мл в течение 10 дней с интервалом в 10 дней. До начала опытов, а затем на 10, 20 и 30-й дни от начала исследований проводилось взятие фекалий для микробиологических исследований. Качественное исследование микрофлоры кишечника проводили по Э. П. Касаткиной с соавт. (1996). Выделение бифидобактерий проводили посевом больших разведений фекалий в среду Блаурокка. Посевы инкубировали при температуре 37єС в течение 24 часов. Лактобактерии выращивали на среде МРС.

Результаты и обсуждение. У новорожденных телят контрольной и опытных групп установлено, что бифидобактерии выделялись в количестве 4,9 ± 0,11 lg КОЕ/г — 5,9 ± 0,12 lg КОЕ/г. В опытных группах наблюдалось повышение бифидобактерий. Здесь их содержание было выше фоновых значений на 10-й день — в 1,3 (на 1, lg КОЕ/г); в 1,3 (на 1,9 lg КОЕ/г); в 1,4 (на 2,1 lg КОЕ/г) и в 1,6 раза (на 2,8 lg КОЕ/г); на 20-й день — в 1,5 раза (на 2,6 lg КОЕ/г); в 1,6 раза (на 3,4 lg КОЕ/г); в 1,7 раза (на 3,6 lg КОЕ/г) и в 1,8 раза (на 4,2 lg КОЕ/г); на 30-й день — в 2,1 раза (на 6,1 lg КОЕ/г); в 2,1 раза (на 6,3 lg КОЕ/г); в 2,4 (на 6,7 lg КОЕ/г) и в 2,4 раза (на 7,1 lg КОЕ/г).

У новорожденных телят контрольной и опытных групп лактобактерии обнаруживались в количестве 3,63 ± 0,07 – 4,50 ± 0,09 lg КОЕ/г. В процессе опыта у контрольных животных количество лактофлоры изменялось от 3,9 ± 0,06 lg КОЕ/г до 4,6 ± 0,1 lg КОЕ/г. Наиболее интенсивно возрастал уровень лактофлоры у телят, получавших композиции фитопробиотиков. Так, уже на 10-й день исследований количество лактобактерий было выше фоновых значений, соответственно по группам, — в 1,26 (на 1,12 lg КОЕ/г); в 1,38 (на 1,7 lg КОЕ/г); в 1,5 (на 1,98 lg КОЕ/г) и в 1,7 раза (на 2,84 lg КОЕ/г); а уже к концу опытного периода этот показатель вырос в 2,2 (на 5,0 lg КОЕ/г); в 2,2 (на 4,7 lg КОЕ/г); в 2,4 (на 5,6 lg КОЕ/г) и в 2,5 раза (на 6,0 lg КОЕ/г). К концу исследований уровень лактофлоры у телят опытных групп был выше контрольных значений в 2,2 (на 5,0 lg КОЕ/г); в 2,3 (на 5,6 lg КОЕ/г); в 2,3 (на 5,3 lg КОЕ/г) и в 2,4 раза (на 5,8 lg КОЕ/г).

Таким образом, применение синбиотических композиций на основе лактобактерий и лекарственного растительного сырья позволяют провести коррекцию микробиоценоза кишечника новорожденных телят в сторону преобладания лакто- и бифидофлоры.

Исследование действия новых производных фторсодержащих тетрагидрокарбазолов на процесс амилоидогенеза у трансгенных животных линии 5xFAD

Николаева Н. С., Кинзирский А. С.

Институт физиологически активных веществ РАН, Московская обл., Черноголовка; nikolaevans@bk.ru

Актуальность. В настоящее время болезнь Альцгеймера (БА) является самой распространенной среди нейродегенеративных заболеваний. Для лечения данного заболевания на сегодняшний момент используют всего четыре препарата (ривастигмин, галантамин донепезил — ингибиторы холинестераз и мемантин — антагонист NMDA-рецепторов), однако они оказывают свое действие только на симптомы патологических процессов. В связи с этим ведется интенсивный поиск новых потенциальных лекарственных средств. Одним из перспективных направлений является поиск веществ, способных влиять на образование бета-амилоидного пептида — основного патоморфологического признака БА.

Цель работы. Изучить влияние фторсодержащих производных тетрагидрокарбазолов на процесс амилоидогенеза в коре и гиппокампе трансгенных мышей линии 5xFAD.

Материалы и методы. Изучаемые соединения (СА-7043х и СА-7050х) относятся к фторсодержащим производным тетрагидрокарбазолов. В качестве препарата сравнения использовали мемантин (5 мг/кг). Исследуемые вещества в дозе 0,01 мг/кг и мемантин вводили внутрижелудочно в течение пяти месяцев (со 2 месяца по 6, включительно). В исследования использовали трансгенных мышей линии 5xFAD, которая содержит пять мутаций, наблюдаемых при семейной форме БА. Для выявления амилоидных бляшек срезы (8 мкм) окрашивали 0,5 % раствором Конго красного в 50 % этаноле, фиксацию окраски осуществляли в 0,2 % КОН в 80 % этаноле. Анализ и регистрацию изображений проводили с помощью конфокального микроскопа LSM 880 (Zeiss, Германия) и программы Zen 2.1 (black edition) (Zeiss, Германия). Подсчитывали количество амилоидных бляшек в коре и гиппокампе, а также площадь амилоидных включений в гиппокампе относительно общей площади среза.

Результаты и обсуждения. При оценке действия СА-7043х и СА-7050х на амилоидогенез у трансгенных мышей, показано, что только СА-7043х при многократном введении способствует снижению количества амилоидных бляшек в гиппокампе мышей на 31,2 % (контроль 5xFAD 17,3 ± 2,9 шт, СА-7043х 11,9 ± 1,2 шт), также снижена и общая площадь бляшек в гиппокампе (5xFAD 1403,0 ± 333,3 мкм; мемантин — 1403,0 ± 333,3 мкм; СА-7043х — 961,6 ± 164,2 мкм; СА-7050х — 1368,0 ± 363,8 мкм). Количество амилоидных отложений в коре головного мозга не отличалось от группы контроля ни в одной из опытных групп, (5xFAD 2096 ± 20,6 шт; мемантин — 150,4 ± 17,8; СА-7043х — 172,9 ± 8,9; СА-7050х — 153 ± 18,9). При оценке относительной площади бляшек на единицу площади среза (10^5 мкм^2) не было также выявлено отличий от контроля (5xFAD 260,8 ± 50,3 шт; мемантин — 187,2 ± 41,2; СА-7043х — 247,5 ± 50,2; СА-7050х — 307,3 ± 79,8). Снижение амилоидных отложений под действием СА-7043х в гиппокампе является важным проявлением его фармакологического эффекта при поиске когнитивных стимуляторов. Ранее для СА-7043х были определены другие виды активности, а именно, антиоксидантная активность и способность ингибировать каталитическую активность моноаминоксидазы, что, возможно, является одними из механизмов, способствующих снижению количества амилоидных бляшек. Можно предположить, что статистически достоверные результаты между группой с СА-7043х и 5xFAD могла и появиться при более продолжительном введении (например, до возраста животных 9 – 12 месяцев животных).

Вывод. Соединение СА-7043х способствует снижению образования амилоидных бляшек в гиппокампе трансгенных мышей линии 5xFAD, поэтому его можно рассматривать как перспективное для дальнейшего более подробного изучения.

Протективные эффекты гипоксена

Новиков В. Е., Климкина Е. И., Пожилова Е. В.

Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, nau@sgmu.info

Препараты, способные блокировать реакции свободнорадикального окисления (СРО), сегодня активно применяются в медицинской практике. Целью настоящей работы явилось изучение гепатопротекторных и гастропротекторных свойств поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната натрия (гипоксена) — известного отечественного антиоксиданта-антигипоксанта.

Материалы и методы. Опыты проведены на крысах-самцах массой 150 – 180 г. Токсическое поражение печени моделировали тетрахлоридом углерода (CCl_4), НПВП-индуцированную гастропатию — введением ацетилсалициловой кислоты (АСК). Гипоксен (10 мг/кг) вводили внутрибрюшинно (при интоксикации CCl_4), либо энтерально в дозе 50 мг/кг (при гастропатии) 1 раз в день в течение эксперимента. Использована капсулированная лекарственная форма гипоксена (ЗАО «Корпорация Олифен», Москва).

В сыворотке крови животных определяли активность аспарагиновой (АсАТ) и аланиновой аминотрансфераз (АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрацию общего билирубина на биохимическом анализаторе «Ultra» фирмы «Kone» (Финляндия). Методом хемилюминесценции оценивали показатели СРО. Проводили морфометрическую оценку слизистой оболочки желудка (СОЖ) и гистологическое изучение биоптатов печени и СОЖ опытных крыс.

Результаты и их обсуждение. Интоксикация крыс CCl_4 вызывает значительные изменения биохимических показателей сыворотки крови: активность АлАТ повышалась в 8,9 раза, АсАТ — в 3,2 раза, ЛДГ — в 1,74 раза. Данные изменения с высокой достоверностью свидетельствуют о синдроме цитолиза. В сыворотке крови опытных животных также заметно увеличивалась концентрация общего билирубина (в 1,6 раза). В гомогенате печени отмечено увеличение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в 2,2 раза. Патогистологическая картина срезов печени после интоксикации CCl_4 характеризовалась признаками выраженной средне- и крупнокапельной жировой дистрофии.

На фоне применения гипоксена активность АлАТ снижалась на 76,8 %, АсАТ — на 61 %, ЛДГ — на 53 %, концентрация общего билирубина — на 29,8 %, нормализовались показатели СРО. По данным морфологии, гипоксен значительно уменьшал выраженность жировой дистрофии печени в условиях токсического гепатоза. Таким образом, гипоксен проявляет выраженное гепатопротективное действие в отношении морфо-функционального состояния печени на фоне ее токсического поражения CCl_4. По эффективности гепатопротекторного действия гипоксен не уступал токоферолу ацетату.

У животных с АСК-индуцированной гастропатией в СОЖ наблюдались кровоизлияния, эрозии и язвы, в 33 % случаев были обнаружены признаки внутрижелудочного кровотечения. Применение гипоксена значительно уменьшало выраженность АСК-индуцированных расстройств в слизистой. Гастропротекторное действие препарата выражалось в уменьшении количества эрозий и геморрагий, общей площади и глубины повреждения слизистой, снижении выраженности гистологических изменений в СОЖ.

Можно предполагать, что протективное действие гипоксена обусловлено выраженной антиоксидантной и антигипоксантной активностью. Гипоксен является синтетическим полихиноном, способен выступать акцептором или донатором протонов и электронов. Присутствие в структуре фенольных соединений серо-, азотсодержащих фрагментов придает им дополнительную антиоксидантную активность.

Выводы. 1. Курсовое введение гипоксена оказывает выраженное протективное действие на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации тетрахлоридом углерода и гастропротекторное действие при АСК-индуцированной гастропатии. 2. Протекторные свойства гипоксена во многом обусловлены его антиоксидантной и антигипоксантной активностью.

Коррекция производным янтарной кислоты патологических изменений в головном мозге, вызванных окклюзией левой сонной артерии

[1]Новикова Н. А., [1]Погорелый В. Е., [1]Макарова Л. М., [2]Елисеева Н. А., [3]Скачилова С. Я.

[1]Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России, Пятигорск, novikova.83@bk.ru;
[2]Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург;
[3]ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ» Старая Купавна

Ишемический инсульт является одной из наиболее частых причин смерти и инвалидности во всем мире. Фармакотерапия, направленная на прерывание каскадов образования свободных радикалов, является одним из перспективных направлений развития стратегии нейропротекции при ишемическом инсульте.

Целью данной работы явился анализ эффективности применения нового производного янтарной кислоты и таурина (ЛХТК-655) при левополушарном ишемическом повреждении головного мозга.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 200 – 220 г. Ишемию головного мозга моделировали путем перевязки левой общей сонной артерии (ЛОСА) под хлоралгидратным наркозом 300 мг/кг. Производное янтарной кислоты и препарат сравнения мексидол (50 мг/кг) вводили терапевтически 2 раза в сутки в течение 3 дней. На третьи сутки извлекали головной мозг, фиксировали в 10 % р-ре формалина в течение суток, изготавливали микротомные срезы, окрашивали по методике Ниссля и гематоксилином и эозином. При светооптическом исследовании проводили общую оценку и морфометрический анализ клеточного состава полушарий головного мозга. Статистическую обработку результатов проводили внутри серий по *t*-критерию Стьюдента, между сериями — по критерию инверсий Вилкоксона – Манна – Уитни, с использованием статистической программы Biostat 2009.

Результаты. При гистологическом исследовании головного мозга животных контрольной группы микроморфологически выявляются конвергентные нарушения в структурах как левого, так и в правого полушария. В левом полушарии отмечается развитие участка некроза, нарушение микрогемоциркуляции с тромбозом, стазами в сосудах и кровоизлияниями разной степени выраженности. В правом полушарии наблюдаются менее выраженные изменения. В группе животных, получавших ЛХТК-655, в обоих полушариях отмечается снижение периваскулярного отека, агрегации и тромбообразования, что способствует сохранению структурной целостности эндотелиальной выстилки и уменьшает содержание зон периваскулярного некроза в обоих полушариях. Значительная часть нейронов имеет признаки обратимых дистрофических повреждений — острое набухание, гидропическую дистрофию с умеренной вакуолизацией цитоплазмы, очаговый хроматолиз, гиперхроматоз без дегидратации, гомогенизация цитоплазмы без повреждения ядра. Типичных для контроля сморщенных гиперхромных нейронов и «клеток-теней» в этой группе выявлено не было. Морфологические изменения головного мозга у животных, получавших мексидол, по сравнению с контрольной группой характеризуются более выраженной активацией ангиогенеза, меньшей выраженностью отека и деструкции нервной ткани.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что производное ЛХТК-655 ограничивает патологические изменения нейронов в условиях односторонней ишемии головного мозга. Сопоставляя влияние исследуемого вещества и мексидола установлено, что оба соединения положительно влияют на выживаемость нейронов в условиях ишемии: содержание необратимо измененных нейронов было значительно ниже в обоих группах, по сравнению с группой контроля, что характеризует нейро-протекторное действие соединений.

Фармакокинетика и монооксигеназная система печени, как факторы модуляции противосудорожной активности галодифа

Новожеева Т. П., Шушпанова Т. В., Бохан Н. А., Удут В. В.

НИИ психического здоровья, НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томского НИМЦ, Томск, mental@tnimc.ru; novtp53@mail.ru

Актуальность. Важной проблемой в лечении пароксизмальных состояний, таких как эпилепсия и алкоголизм, является необходимость постоянного поиска новых подходов к лечению этих расстройств, поиска эффективных фармакологических средств коррекции. При этом совершенствование фармакотерапии пароксизмальных состояний возможно не только путем создания новых лекарственных средств, но и оптимизацией фармакотерапии, выявлением рациональных режимов дозирования препаратов, обеспечивающих максимальный терапевтический эффект при минимизации побочных эффектов. Эти подходы могут быть реализованы при условии углубленного изучения фармакокинетики (ФК) препарата и особенностей его биотрансформации в печени. Оригинальный антиконвульсант галодиф обладает выраженным противосудорожным действием, снижает алкогольную мотивацию, и в тоже время является индуктором некоторых изоформ цитохрома P450 (CYP450) монооксигеназной системы печени (МОСП).

Цель. Оценить вклад монооксигеназной системы печени в изменение параметров ФК, как важных факторов, модулирующих противосудорожную активность галодифа и определяющих эффективность терапии антиконвульсантом и совместно назначаемыми препаратами при их длительном применении.

Материалы и методы. ФК последней дозы галодифа изучена сыворотке крови и в органах-мишенях — мозге и печени экспериментальных животных — при его введения внутрь через зонд в дозе 100мг/кг, в течении 1, 5, 15 и 30 дней. Проведено сопоставление основных параметров ФК с противосудорожным и ферментиндуцирующим действием препарата в отношении МОСП. Проведена оценка роли активации некоторых изоформ CYP450 в изменении параметров фармакокинетики и фармакодинамики как самого галодифа, так и модельных субстратов CYP450 — гексобарбитала, амидопирина, анилина, андростендиона. ФК модельного субстрата МОСП — антипирина в слюне проведена у здоровых добровольцев, у больных, страдающих алкоголизмом и пограничными нервно-психическими расстройствами, получавшими курсовое лечение галодифом (300 мг в сутки)

Исследование включало 68 пациентов с алкоголизмом — мужчин и 23 здоровых добровольцев, стандартизированных для основной группы по возрасту. Пациенты находились на лечении в отделении аддиктивных расстройств клиники Института психического здоровья ТНИМЦ РАН с диагнозом в соответствии с МКБ-10: F10.232 и F10.302. Исследование ФК проводилось в лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья ТНИМЦ РАН (г. Томск). Все исследования проводили с согласия пациентов и одобрены этическим комитетом.

Результаты и их обсуждение. Изучение ФК галодифа свидетельствует, что при однократном введении препарата наблюдается задержка его в организме (ингибирование), при курсовом введении до 1 месяца — ускорение элиминации (аутоиндуцирующий эффект), что подтверждается сопоставлением фармакокинетических данных и показателей активности CYP450 МОСП. Выявлена зависимость противосудорожного эффекта галодифа от концентрации препарата в ткани головного мозга и сыворотке крови подопытных животных. Неинвазивная оценка ферментиндуцирующего действия галодифа посредством антипириновой пробы, с оценкой основных ФК-параметров модельного субстрата МОСП — антипирина — проведенная у здоровых добровольцев, и в клинических условиях у больных, страдающих алкоголизмом и пограничными нервно-психическими расстройствами также свидетельствует о его индуцирующем действии на систему CYP450 печени человека и способности галодифа ускорять метаболизм совместно назначаемых препаратов.

Вывод. Получены новые экспериментальные данные, характеризующие ФК галодифа в сыворотке крови и органах-мишенях — мозге и печени при его длительном введении. Сопоставление динамики параметров ФК галодифа в мозге, печени и

сыворотке крови с его индуцирующим действием на CYP450 МОСП при различной продолжительности введения свидетельствует о корреляции изученных показателей. Галодиф также ускоряет элиминацию антипирина у здоровых добровольцев и больных, страдающих алкоголизмом и пограничными нервно-психическими расстройствами, что необходимо учитывать при назначении препаратов, которые являются субстратами для CYP450 МОСП.

Возможность коррекции пептидами тимуса нарушения выработки условного рефлекса пассивного избегания в модели паркинсоноподобного синдрома

[1]Новоселецкая А. В., [2]Киселева Н. М.

[1]*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, anna.novoseletskaya@gmail.com;*
[2]*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, kiseleva.67@mail.ru*

Поиск новых подходов к лечению различных форм паркинсонизма является одной из актуальных задач современной медицины, поскольку частота встречаемости заболевания достигает в европейских странах у лиц после 65 лет 2,3 % в популяции и увеличивается с возрастом.

Целью работы явилось изучение возможности коррекции препаратом тимуса тималином нарушения выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) в МФТП-индуцированной модели болезни Паркинсона.

Работа выполнена на крысах Wistar в возрасте 1,5 месяцев. В 1 серии (норма) экспериментов ($n = 60$) животным внутрибрюшинно в течение 5 дней один раз в сутки в дозе 0,5 мг/кг объемом 0,5 мл вводили тималин (Самсон-Мед, Россия) или кортексин (Герофарм, Россия), контрольным крысам вводили физиологический раствор эквивалентного объема. Во 2 серии экспериментов ($n = 60$) животным однократно вводили по 50 мкл раствора нейротоксина МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) в концентрации 20 мг/мл в каждую ноздрю для получения МФТП-индуцированной модели болезни Паркинсона. Через 10 дней после введения нейротоксина крысам вводили вещества и физиологический раствор по той же схеме, что и в серии 1.

У всех крыс исследовали поведение в открытом поле (ОП) до и после введения веществ. Затем, вырабатывали УРПИ и регистрировали латентный период захода в темный отсек (ЛПто) через 24 ч, 3 дня и 1 неделю после выработки УРПИ в течение 5 мин.

При повторном тестировании в ОП у животных 1 серии наблюдали снижение горизонтальной активности в сравнении с первым тестированием. Введение пептидов привело к достоверному ($p < 0,05$) уменьшению количества пересечений периферических секторов, норковых реакций и средней длительности одной остановки. Однако, только тималин достоверно увеличивал количество пересечений центрального сектора по сравнению с контролем, что аналогично действию другого препарата тимуса тактивина.

Введение МФТП контрольным животным привело к резкому увеличению, по сравнению с нормой, количества пересечений периферических секторов и норковых реакций. Стереотипность норковых реакций, указывает на отсутствие возможности остановить начатое движение, а такое предпочтение секторов может быть результатом развившихся пропульсии и латеропульсии, которые часто наблюдаются у больных на средней стадии болезни Паркинсона. Введение пептидов привело к достоверному снижению данных показателей относительно контроля ($p < 0,05$). Введение кортексина и тималина после введения МФТП достоверно увеличило количество пересечений центрального сектора арены ($p < 0,05$), при этом эффект тималина был более выражен. Таким образом, пептидные препараты ослабили, вплоть до полного исчезновения, выраженность моторных нарушений у крыс.

В 1 серии экспериментов через 24 ч после выработки УРПИ наблюдали многократное увеличение ЛПто во всех группах. Введение пептидных препаратов привело к увеличению ЛПто во все дни тестирования, что согласуется с результатами, полученными ранее на фоне тактивина. Введение МФТП контрольным животным привело к достоверному снижению ЛПто через 24 ч и 3 дня по сравнению с нормой ($p < 0,05$). На фоне пептидных препаратов ЛПто достоверно превышал контроль во все дни тестирования ($p < 0,05$). Данный эффект пептидов тимуса был более выраженным.

Результаты позволяют сделать вывод, что введение тималина корректирует физиологические нарушения и способствует выработке УРПИ в МФТП-индуцированной модели болезни Паркинсона.

Тенденции назначения антипсихотических средств при стационарном лечении пациентов с параноидной шизофренией в 2000, 2007, 2010, 2015 гг.

Носова П. С., Рыженкова И. Г., Решетько О. В.

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Актуальность. Малоизученность тенденций в антипсихотической терапии шизофрении в странах Восточной Европы и Азии обусловливает интерес ученых к этой проблеме. Исследования в этой области ведутся для последующего использования полученных данных в плане изменения нежелательных паттернов терапии шизофрении в этих странах.

Цель. Изучить тенденции в назначении антипсихотических средств (АС) пациентам с параноидной шизофренией, находившимся на стационарном лечении в 2000, 2007, 2010 и 2015 гг.

Материалы и методы. Было проведено открытое фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование. Выбор историй болезни (форма 003/у) осуществлялся сплошным методом. В исследовуание включены истории болезни пациентов, находившихся в стационаре в 2000, 2007, 1010 и 2015 гг. Критериями отбора историй болезней были: возраст пациента старше 18 лет, установленный диагноз параноидная шизофрения в фазе обострения, наличие антипсихотиков в схеме психофармакотерапии. Для оценки достоверности различий применяли *t*-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Согласно международным руководствам наиболее предпочтительной является терапия шизофрении одним АС, предпочтительно, из группы атипичных. Однако в проведенном исследовании более 90 % больных получали одновременно 2 и более АС (в 2000 г. 1 АС — 5,3 %, 2 АС — 50,7 %, 3 АС — 36 %, 4 и более АС — 8 %. В 2007 г. 1 АС — 6 %, 2 АС — 51 %, 3 АС — 34 %, 4 и более АС — 9 %. В 2010 г. 1 АС — 5,45 %, 2 АС — 50,91 %, 3АС — 34,55 %, 4 и более АС — 9,09 %. В 2015 г. 1 АС — 14,5 %, 2 АС — 61,8 %, 3АС — 22 %, 4 % и более АС — 1,6 %). При этом цифры в 2000, 2007 и 2010 гг. оказались практически идентичными: большая часть пациентов получали одновременно 2 – 3 и более антипсихотических препарата, а доля пациентов, принимавших препараты данной группы в виде монотерапии была крайне мала. В 2015 г. отмечается тенденция к уменьшению явлений полипрагмазии и росту числа назначений АС в виде монотерапии. В 2000 г. 1 больному в среднем назначалось 2,46 ± 0,08 АС, в 2007 г. — 2,47 ± 0,06 АС, в 2010 г. — 2,47 ± 0,07 АС, а в 2015 г. — 2,11 АС на одного пациента препарата данной фармакологической группы. Большинство пациентов с параноидной шизофренией в указанные годы одновременно получали типичные АС и атипичные АС, однако в 2015 г. доля таких пациентов существенно сократилась (в 2000 — 84 %, в 2007 — 83,4 %, в 2010 — 68,18 %, в 2015 – 34,4 %). Согласно полученным данным, к 2015 г. постепенно увеличивалась доля больных, которым назначалась монотерапия атипичным АС (в 2000 — 0 %, в 2007 — 3 %, в 2010 — 6,36 %, в 2015 — 17,2 %). а лечение исключительно типичными АС встречалось достаточно часто в указанные годы, также с тенденцией к росту со временем (в 2000 — 16 %, в 2007 — 13,6 %, в 2010 — 25,46 %, в 2015 – 48,4 %). При рассмотрении структуры назначений типичных АС по химическому строению было выяснено, что большинство пациентов получали типичные антипсихотики — производные фенотиазина (в 2000 — 56,7 %, в 2007 — 44,2 %, в 2010 — 26,31 %, в 2015 – 31,4 %). Однако частота их назначений несколько снизилась в 2007 г., при том, что чаще стали применяться производные тиоксантена (в 2000 — 7,1 %, в 2007 — 19,4 %, в 2010 — 16,08 %, в 2015 – 26,4 %) ($P < 0,05$), обладающие предпочтительными свойствами по эффективности и безопасности. Производные бутирофенона назначались со стабильной часто-

той (в 2000 — 36,2 %, в 2007 — 36,4 %, в 2010 — 24,27 %, в 2015 — 42,1 %).

Выводы. В целом, отмечаются положительные тенденции изменения паттернов антипсихотической терапии при стационарном лечении шизофрении. В частности, чаще назначаются атипичные АС, снижается частота полипрагмазии, при повышении числа назначений АС в виде монотерапии, что соответствует международным тенденциям в данной области.

Влияние мелатонина на диуретическое действие фуросемида

Ованесов К. Б.

Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь, ovanesov2007@mail.ru

Актуальность. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин (МТ) обладает широким набором биологических и фармакологических свойств. Он участвует в регуляции функции почек, в которых показана высокая плотность МТ рецепторов, что позволяет предполагать его влияние на диурез. В то же время для МТ характерна способность усиливать специфическую активность фармакологических средств разных классов.

Цель. Оценить аддитивные возможности МТ в сочетании с диуретиком фуросемидом.

Методика. Опыты выполнены на 150 беспородных крысах-самцах в зимне-весенние месяцы (февраль-март), которых содержали в виварии при естественном освещении и свободном доступе к пище и воде. У животных, помещенных на сутки в метаболическую клетку, на протяжении 24-х часов после введения препаратов производили сбор мочи. Исследования проводились в три этапа. На первом у двух контрольных групп животных по 6 крыс (интактные и получавшие физиологический раствор) оценивали суточный объем мочи в норме. На втором этапе, выполненном на 8 группах крыс определяли мочегонный эффект разных доз фуросемида (10; 5; 1; 0,5 и 0,25 мг/кг) и МТ (1; 0,5 и 0,1 мг/кг). На заключительном этапе оценивали рациональность сочетания минимальных доз препаратов, для чего 2-м группам из 18 крыс одновременно вводили фуросемид (0,5 или 0,25 мг/кг) и МТ (0,1 мг/кг). Вещества вводили внутрибрюшинно в одно и то же время суток. Полученные результаты обработаны статистически посредством пакета компьютерных программ с использованием критерия Манна – Уитни.

Результаты. У интактного животного суточный объем мочи составлял приблизительно 4 – 4,5 мл, и не менялся после контрольных инъекций физиологического раствора. Фуросемид, в полном соответствии со своими свойствами, достоверно повышал суточный диурез, и такой эффект носил дозазависимый характер. В максимальной дозе (10 мг/кг) он в 5 раз увеличивал суточный диурез, после 5 мг/кг — втрое, после 1 мг/кг — вдвое, после 0,5 мг/кг — в 1,5 раза и лишь от 0,25 мг/кг только на 75 %. Две дозировки (0,5 и 0,25 мг/кг) и были использованы на заключительном этапе исследования. МТ демонстрировал собственную мочегонную активность. В максимальной дозе (1 мг/кг) он увеличивал суточный диурез на 125 %, в средней (0,5 мг/кг) — на 75 %, и лишь в минимальной (подпороговой) дозе (0,1 мг/кг) не давал эффекта. Для сочетания с фуросемидом использовали дозу 0,1 мг/кг. Одновременное введение веществ способствовало усилению мочегонного эффекта фуросемида. Если сравнивать объем диуреза после совместного применения веществ с таким же показателем после изолированного использования фуросемида в дозе 0,5 мг/кг, то прирост составил 13 % (отличие статистически достоверно). Сочетание минимальных доз диуретика (0,25 мг/кг) и МТ (0,1 мг/кг) не вызывало усиления диуреза.

Вывод. Эпифизарный гормон МТ в дозах 1 и 0,5 мг/кг обнаруживает собственную диуретическую активность, а в подпороговой для этого эффекта дозе (0,1 мг/кг) способен усиливать специфическую активность диуретика фуросемида.

Влияние хронического введения семакса на решение когнитивных тестов, исследовательскую активность и тревожность у мышей двух генотипов

Огиенко Н. А., Перепелкина О. В., Полетаева И. И.

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, esperanzao@mail.ru

Актуальность. Изучение различных аспектов действия ноотропных препаратов представляет собой актуальную задачу фармакологии. В экспериментах были использованы мыши двух генетических групп: линии ЭКС, селектированной на способность к экстраполяции направления движения стимула, исчезнувшего из поля зрения, и контрольной популяции КоЭКС, поддерживаемой путем свободного скрещивания. Мышам были предъявлены 2 теста на оперирование элементарными эмпирическими законами — тест на способность к экстраполяции и на поиск входа в укрытие, решение которых не требует предварительного научения животных. Тесты на новизну (идентификация предмета и неофагофобия) требуют от животного проявления исследовательской активности и отсутствие боязни нового.

Цель работы — оценить влияние семакса (Се) на мышей двух групп при решении ими когнитивных тестов, а также тестов на идентификацию предмета и на новую пищу.

Материалы и методы. Экспериментальные животные: мыши самцы ЭКС и КоЭКС, 17-е и 18-е поколения селекции, возраст 6 мес. ЭКС: Се, $n = 9$, контроль (введение физиол. р-ра, ФР), $n = 8$. КоЭКС: Се, $n = 10$, ФР, $n = 10$. Препарат семакс 0,1 % (Инновационный научно-производственный центр «Пептоген») в дозе 50 мкг/кг, вводили внутрибрюшинно ежедневно в течение 14 дней. Семакс — устойчивый к действию пептидаз синтетический аналог фрагмента АКТГ 4-10, с описанными ноотропными и нейропротективными эффектами.

По окончании введения препарата были проведены следующие тесты: (1) на экстраполяцию направления движения стимула, исчезнувшего из поля зрения; (2) на поиск входа в укрытие; (3) на распознавание предмета в закрытом крестообразном лабиринте; (4) на гипонеофагию.

Результаты. В тестах на экстраполяцию и поиск входа в укрытие не было выявлено стимулирующего влияния Се на решение данных когнитивных тестов. В то же время в группах мышей, получавших ФР, наблюдались различия, обусловленные генотипом. В группах с введением ФР доля мышей ЭКС, успешно решивших задачу на экстраполяцию при ее 1-м предъявлении, была достоверно выше ($p < 0.05$), чем таковая доля у мышей КоЭКС (87,5 % и 37,5 %, соответственно), тогда как в группах ЭКС и КоЭКС, получавших Се, эти доли не различались (44,4 % и 66,7 %). В тесте на поиск входа в укрытие для решения предъявляемой когнитивной задачи (так же, как и теста на экстраполяцию) мышь должна оперировать эмпирическим законом «неисчезаемости» (по Пиаже). Этот тест построен на оборонительной, а не на пищевой мотивации — животное должно найти вход в укрытие, который либо открыт, либо замаскирован. Среди мышей, решивших наиболее сложный этап теста, когда лаз в укрытие был закрыт пробкой, доля мышей ЭКС с ФР также достоверно была выше, чем эта доля у КоЭКС. В группах, получавших Се, эти доли не различались. Влияния Се на распознавание предмета в закрытом крестообразном лабиринте выявлено не было. Статистически значимые различия между группами животных в данном тесте также были обусловлены генотипом. Мыши линии ЭКС чаще заходили в отсек с предметом (по сравнению с «пустыми» отсеками) как при исходном положении предмета, так и после перенесения предмета в новый отсек. Время пребывания животных в отсеке с предметом между группами не различалось. В тесте на гипонеофагию (предъявление голодной мыши новой пищи в новой обстановке) было выявлено достоверное анксиолитическое действие Се. Мыши ЭКС и КоЭКС, получавшие Се, обнаружили более низкий уровень пищевой неофобии, по сравнению с контролем — потребление новой пищи (сыр) за 10 минут теста составило 121,7 мг (ЭКС) и 76,7 мг (КоЭКС).

Влияние экстрактов горноколосника колючего и рододендрона Адамса на поведенческие реакции до и после иммобилизационного стресса

Одинец А. Д.

Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск, igmu1@yandex.ru

Актуальность. Разработка эффективных способов повышения устойчивости организма к стрессу остается одной из актуальнейших социальных проблем современной медицины. В работе исследовались экстракты растений из арсенала народной медицины: горноколосника колючего (ГК) и родо-дендрона Адамса (РА).

Цель. Выявить изменения показателей эмоционального статуса и двигательной активности в тесте открытое поле (ОП) при введении экстрактов ГК и РА и препаратов сравнения.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на крысах линии Wistar. Животные были разделены на 6 групп (интактные, стресс-контроль, стресс на фоне введения препарата сравнения — экстракта родиолы, стресс на фоне введения препарата сравнения — экстракта элеутерококка, стресс на фоне введения экстракта ГК, стресс на фоне введения экстракта РА. Затем по общепринятым методикам изучались показатели теста ОП до и после иммобилизационного стресса (ИС).

Результаты и их обсуждение. Хотя исследуемые препараты увеличивали время в центре ОП, тем не менее оно было значительно ниже чем в контроле (у препарата элеутерококка ниже на 31,1 %), горизонтальная активность после ИС в целом снизилась не так резко, однако экстракт РА показал худшие результаты. Репертуар ориентировочно-исследовательского (норка + стойки) поведения крыс, получавших препараты-адаптогены, экстракт РА и экстракт ГК после стресса сократился не так значительно как в контроле: число двигательных актов превышало показатель стресс-контроля от 5 до 7 раз (в том числе у экстракта ГК в 7,57 раз, у экстракта РА в 4,2 раза). Показатели времени замирания и груминга как проявление конфликта между исследовательской мотивацией и мотивацией страха-тревоги изменились незначительно в контроле и при введении исследуемых препаратов, что позволяет интерпретировать данный результат как эмоциональную заторможенность.

Данные эксперименты показали высокую степень сохранности уровня ориентировочно — исследовательского поведения после ИС по сравнению с контролем у препаратов адаптогенов и экстракта ГК. В эксперименте выявлена недостаточная защитная активность экстракта РА при ИС, возможно, это объясняется сложным, многокомпонентным составом сырья и отсутствием фракционного разделения препарата в опыте, хотя определенные сдвиги в сторону стресс-защитного действия данного препарата отмечаются. Результаты теста ОП показали выраженную стресспротективную активность как у препаратов сравнения, так и исследуемых экстрактов ГК и РА, что позволяет судить о сходном фармакологическом характере их действия.

Выводы. Приведенные данные позволяют предположить поливалентность действия данных препаратов на ВНД, что характерно для препаратов общетонизирующего действия и особо выделяется их способностью регулировать развитие общего адаптационного синдрома, переводя организм в состояние состояния неспецифической повышенной сопротивляемости.

Синтез и нейро-психотропные свойства производных хиназолин-4(3*H*)-она

Озеров А. А., Горбунова Ю. В., Марусевич В. А.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, prof ozerov@yahoo.com

Актуальность. Поиск и разработка лекарственных веществ с нейро-психотропным действием остается актуальной проблемой современной медицинской химии и фармакологии. Ранее в ряду N^3-замещенных производных хиназолин-4(3*H*)-она были обнаружены вещества, обладающие выраженными противосудорожными, ноотропными, антидепрессантными, иммунотропными свойствами, а также высокой антибактериальной активностью. Высокая реакционная способность хиназолин-4(3*H*)-она в процессах N-алкилирования, протекающих селективно в положение N^3 хиназолиновой системы, позволяет получить разнообразные функциональные производные с ценными фармакологическими свойствами. При замещении в положениях 2, 6 и 8 хиназолиновой системы, а также при введении дополнительных функциональных групп в состав заместителей при атоме азота N^3, возникают дополнительные возможности для структурной модификации веществ хиназолиновой природы. В связи с этим предварительная оценка фармакологических (психотропных) свойств новых производных хиназолин-4(3*H*)-она является целесообразной и актуальной.

Цель. Экспериментальное изучение *in vivo* психофармакологических свойств новых производных хиназолин-4(3*H*)-она для выявления наиболее перспективных соединений с целью последующей оптимизации их химического строения.

Материалы и методы. В исследовании были использованы соединения, имеющие различные по строению линкеры, соединяющие ароматические и гетероциклические фрагменты, полученные алкилированием производных хиназолин-4(3*H*)-она с разнообразными заместителями в положениях 2, 6 и 8 гетероциклической системы, альфа-галоидэфирами, галогенметилкетонами, эфирами и амидами альфа-галогенкарбоновых кислот. В зависимости от строения, стабильности и реакционной способности алкилирующих агентов, в качестве субстратов были использованы калиевые соли производных хиназолин-4(3*H*)-она, получаемые *in situ* из гетероциклических оснований и карбоната калия в среде безводного диметилформамида, либо соответствующие триметилсилилпроизводные хиназолин-4(3*H*)-она в низкополярной апротонной среде. Строение полученных соединений подтверждено методами ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, чистота и индивидуальность — хроматографическими методами. Исследование нейро-психотропных свойств проводилось на беспородных белых крысах-самцах массой 180 – 220 г. Исследуемые соединения вводили животным перорально в 2 % крахмальном геле однократно в дозах, составляющих 1/30 от молекулярной массы, за 60 мин до проведения тестов. Контрольной группе животных вводился 2 % крахмальный гель в эквивалентном объеме. Для оценки нейро-психотропных эффектов были использованы тесты: ОП (открытое поле), ПКЛ (приподнятый крестообразный лабиринт), УРПИ (условная реакция пассивного избегания), ТЭИ (тест экстраполяционного избавления). Статистическую обработку данных проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При исследовании нейро-психотропной активности среди 40 новых синтезированных производных хиназолин-4(3*H*)-она наибольшую активность продемонстрировали соединения VMA-10-23 и VMA-10-28. Было выявлено, что соединения VMA-10-23, VMA-10- 25, VMA-10-28, VMA-10-31 оказывают выраженное ноотропное действие, улучшая формирование и сохранение памятного следа через 7 и 14 дней после выработки соответствующих рефлексов в тестах УРПИ и ТЭИ. Соединение VMA-10-28 в тесте ПКЛ проявило умеренные анксиолитические свойства, увеличивая количество выходов и время пребывания в открытых рукавах.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о перспективности поиска в ряду новых производных хиназолин-4(3*H*)-она веществ с ноотропным действием.

Сукцинатные рецепторы (SUCNR1, GPR91) как перспективная мишень фармакотерапии

Оковитый С. В.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России, Санкт-Петербург, sergey.okovity@pharminnotech.com

GPR91 (G-protein coupled receptor 91) принадлежит к семейству мембранных пуринергических P2Y-рецепторов. Он имеет семь трансмембранных участков и состоит из 330 аминокислот с внеклеточным N-концом и внутриклеточным C-концом. В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, этот рецептор получил обозначение SUCNR1. Эти рецепторы идентифицированы в белой жировой ткани, печени, почках, сердце, головном мозге, нейронах сетчатки, дендритных клетках, тромбоцитах и рассматриваются в качестве физиологических регуляторов и сенсоров клеточных стресс-индуцированных повреждений и гипоксии. В ЦНС (астроциты

переднего мозга крысы и *nucleus accumbens* человека) предполагается существование особого подтипа сукцинатного рецептора, который помимо сукцината распознает также γ-гидроксибутират. По аналогии с SUCNR1 он получил наименование SUCBR1.

Эндогенным лигандом SUCNR1 является сукцинат. Его плазменные концентрации, измеренные на грызунах, варьируют от 6 до 20 μM, а у человека от 2 – 3 μM до 2 – 20 μM в сыворотке и плазме крови соответственно. Концентрация сукцината в моче мышей в физиологических условиях составляет около 20 – 30 μM. Учитывая, что EC_{50} сукцината у человека и мыши 56 ± 8 и 28 ± 5 μM соответственно, в физиологических условиях уровень этого эндогенного лиганда в плазме и моче слишком низок для активации рецептора. Однако, поскольку значения в физиологических условиях лишь примерно в два раза ниже, чем уровень EC_{50}, необходимо незначительное повышение концентрации сукцината в плазме или моче, чтобы полностью активировать SUCNR1. Механизм активации SUCNR1 связан по меньшей мере с двумя сигнальными путями — Gi/o и Gq, в зависимости от ткани, в которой располагается рецептор.

Учитывая важную регуляторную роль, которую играют SUCNR1-рецепторы в углеводном и липидном обмене, образовании клеток крови и кровеносных сосудов, регуляции кровяного давления и сердечно-сосудистой системы, иммунном ответе, перспективно изыскание новых фармакологических путей регуляции сукцинат-опосредуемой регуляции. Значительный интерес представляет поиск агонистов и антагонистов этих рецепторов как потенциально перспективных средств фармакотерапии широкого спектра заболеваний.

Сукцинатсодержащие препараты, как правило, дают кратковременное повышение уровня сукцината в крови, который быстро распределяется в ткани. Тестирование около 200 соединений, в том числе сходных по строению с субстратами цикла трикарбоновых кислот показало, что кроме сукцината с рецептором взаимодействуют малеат и метилмалонат, но с активностью в 5 – 10 раз меньшей по сравнению с сукцинатом, а высокоаффинными синтетическими лигандами являются цис-эпоксиянтарная (cESA) и цис-1,2-циклопропандикарбоновая (cCPDA) кислоты. Агонисты SUCNR1-рецепторов могут быть интересны в качестве средств фармакотерапии ожирения и метаболического синдрома, сахарного диабета, гипоксических, ишемических и нейродегенеративных поражений ЦНС, коррекции неблагоприятных эффектов противоопухолевых препаратов.

Антагонисты сукцинатных рецепторов, способные блокировать их в наномолярных концентрациях, на сегодняшний день найдены среди производных 1,8-нафтиридина. Они рассматриваются как перспективные лекарственные средства для лечения ренальной артериальной гипертензии, диабетической нефропатии, аутоиммунных заболеваний, диабетической ретинопатии и, возможно, онкологических заболеваний.

Таким образом, SUCNR1-рецепторы, участвующие в регуляции многочисленных обменных процессов, могут быть мишенью фармакологических агентов, а их агонисты и антагонисты являются перспективными объектами разработки новых лекарственных средств при широком круге заболеваний.

Гиполипидемическая активность структурного аналога метилксантина

Окуневич И. В., Хныченко Л. К., Пиотровский Л. Б., Сапронов Н. С., Шабанов П. Д.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, irina okunevich@mail.ru

Одним из приоритетных направлений современной фармакотерапии является поиск новых эффективных гиполипидемических средств, поскольку нарушение липидного и липопротеинового обмена тесно связано с прогрессированием атеросклероза (АС), ишемической болезни сердца и их осложнений. В отделе нейрофармакологии ФГБНУ «ИЭМ» синтезирован структурный аналог метилксантина, являющийся четвертичным производным имидазола. Установлено, что тестируемое соединение — мощный стимулятор тканевого энергетического обмена и рекомендован для применения в клинической практике при нейрогенных поражениях миокарда.

Цель — исследовать гиполипидемическую активность структурного аналога метилксантина при моделировании атерогенной дислипопротеинемии (ДЛП).

Материал и методы исследования. Острые и хронические опыты проведены на самцах половозрелых крыс (n = 180) и морских свинок (n = 40). Соединение вводили перорально через зонд в дозе 100 мг/кг массы тела (1/40 $ЛД_{50}$). В качестве препаратов сравнения, использовали гиполипидемические средства клофибрат (Венгрия, 100 мг/кг) и гемфиброзил (США, 50 мг/кг), перорально. После 18-часового голодания животных декапитировали, собирали кровь, выделяли печень и аорту. В сыворотке крови определяли уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Для оценки степени развития ДЛП рассчитывали индекс атерогенности (ИА): [ОХС-ХС ЛПВП/ХС ЛПВП]. Содержание ОХС, ТГ в печени и аорте оценивали с помощью специфических цветных реакций. Статистическую обработку проводили однофакторным дисперсионным анализом ANOVA, при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что через 10 часов после однократной инъекции детергента тритона WR-1339 в сыворотке крови крыс возрастала концентрация ОХС и ТГ в 5 и 12 раз соответственно в отличие от таковой у интактных животных, свидетельствующая о развитии значительной гиперлипидемии. У животных, которые одновременно с детергентом получали структурный аналог метилксантина, нарушения липидного профиля крови становились менее выраженными: обнаружено снижение содержания ОХС и ТГ в сыворотке и ткани печени по сравнению с контрольной группой животных. На модели хронической алиментарной ДЛП, индуцированной содержанием крыс (24 дня) на гиперхолестериновой диете (ГХС диете) обнаружено снижение липидов сыворотки крови: ОХС — в 1,7 раза, ТГ — в 1,6 раза по сравнению с группой крыс, получавшей только ГХС диету. Холестериновый ИА в группе опытных крыс снижался, что позволяет предположить положительный прогноз в прогрессировании АС. В ткани аорты и печени наблюдалось значительное снижение липидной инфильтрации (в 1,9 и 2,1 раза соответственно), что свидетельствует о гиполипидемическом действии тестируемого соединения. У морских свинок на модели хронической алиментарной ДЛП, которая характеризуется более значительным, чем у крыс содержанием липидов в крови и печени, при введении структурного аналога метилксантина отмечалось снижение уровня ОХС в 2,2 раза, ТГ — в 9,4 раза по сравнению с животными, не получавшими лечения. В результате снижения содержания ОХС и повышения ХС антиатерогенных ЛПВП величина холестеринового индекса атерогенности — ИА значительно сокращалась.

Выводы. Таким образом, в условиях моделированной острой и хронической дислипопротеинемии установлено, что структурный аналог метилксантина оказывает гиполипидемическое действие, по выраженности эффекта сопоставимое с препаратами сравнения клофибратом и гемфиброзилом.

Оценка безопасности разрабатываемых и зарегистрированных лекарственных препаратов в России

Олефир Ю. В., Романов Б. К.

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Romanov@expmed.ru

Оценка безопасности (ОБ) разрабатываемых лекарственных препаратов (РЛП) и зарегистрированных лекарственных препаратов (ЗЛП) осуществляется на всех этапах жизненного цикла лекарственного средства (ЛС) и позволяет проводить оценку отношения его пользы к возможному риску применения (ОПР). Научная экспертиза ОПР для РЛП и ЗЛП осуществляется в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (экспертная организация). Заключение комиссии экспертов о подтверждении положительной оценки ОПР ложится в основу решения о государственной регистрации РЛП с внесением ЗЛС в Государственный реестр и выдачей регистрационного удостоверения (РУ), и о внесении изменений в нормативную документацию (ВИНД) для ЗЛС.

Актуальность ОБ РЛП и ЗЛП определяется необходимостью разработчиков ЛС представлять для рассмотрения в экс-

пертной организации отчеты о доклинических исследованиях (ДКИ) и клинических исследованиях (КИ) РЛП и ЗЛП и иные материалы для получения разрешения на проведение КИ, при получении РУ на РЛП и ВИНД для оптимизации фармакотерапии ЗЛП, которые необходимы для достижения цели научной платформы «Фармакология» в рамках «Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года» (создание новых ЛС лечения распространенных заболеваний).

Цель работы. Проведение ОБ РЛП и ЗЛП при проведении анализа и обобщения материалов по ДКИ и КИ и в ходе подготовки требований к безопасности ЛС.

Материалы исследования составили 38273 обращений разработчиков ЛС, содержащих в своем составе информацию о 62462 случаях возникновения серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и серьезных нежелательных реакций (НР) на РЛП, и отчетов по безопасности РЛП, направленных Минздравом России в экспертную организацию с 1 июля 2012 г. по 31 декабря 2016 г. ОБ ДКИ проводилась по результатам анализа информации о результатах инспекций российских центров ДКИ РЛП в 2014 – 2017 гг. ОБ проводилась рекомендованными экспертной организацией методами оценки степени достоверности причинно-следственной связи между применением ЛС и СНЯ и качественным методом оценки ОПР и ее динамики.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты позволили выявить наличие количественных и качественных проблем с безопасностью КИ РЛП и ЗЛП в 2012 – 2013 гг., и проблемы с соответствием работы центров доклинической разработки РЛП регуляторным требованиям в 2014 – 2017 гг.

В настоящее время комплекс разработанных и реализованных мероприятий позволил устранить выявленную проблему с КИ. В 22 раза увеличился объем информации о безопасности ЛС, поступающей из российских испытательных центров КИ, решена проблема с качеством представляемых материалов, которое в настоящее время является одинаково приемлемым у всех разработчиков и организаций проводящих КИ в России. Проблемы с качеством работы 80 % российских центров доклинической разработки РЛС требуют подготовки и реализации регуляторных мер, начиная с обязательной аккредитации всех испытательных центров ДКИ в Росаккредитации. Даны рекомендации по эффективному проведению ОБ ЛС, позволяющие оперативно принимать научно обоснованные решения в сфере контроля РЛСП и ЗЛП.

Выводы. ОБ РЛП и ЗЛП в России требует постоянного контроля со стороны квалифицированных специалистов-фармакологов экспертной организации, что позволяет своевременно выявлять проблемы с лекарственной безопасностью страны, разрабатывать и успешно реализовывать научно обоснованные рекомендации по предупреждению и решению этих проблем.

Частота и структура назначения базисных лекарственных препаратов, применяемых при сахарном диабете II типа

Орлова Т. С., Буюклинская О. В.

Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск, tatyana.orlova.1993@gmail.com

Сахарный диабет определен Всемирной организацией здравоохранения, как эпидемия неинфекционного заболевания. Каждые 10 – 15 лет число больных сахарным диабетом удваивается с резким увеличением числа больных сахарным диабетом II типа (СД II). В связи с этим оценка частоты и структуры врачебных назначений лекарственных препаратов при СД II является одним из важных направлений, отражающих тенденции медикаментозной терапии базисных средств данной патологии.

Цель работы. Оценка структуры и частоты назначений лекарственных препаратов, применяемых при СД II типа

Материалы и методы. Проанкетировано 340 человек, страдающих СД II, получающих лекарственную терапию. Критериями включения пациентов в исследование являлись: диагноз СД II, моно- или комбинированная терапия ПССП, возраст (40 – 70 лет), данные лабораторных показателей: Тг > 2.3 ммоль/л; ХС общий > 5.2 моль/л; ЛПНП > 3.5 ммоль/л; наличие осложнений (гиполипидемия, нефропатия, ретинопатия и т.д.). Исследование выполнялось с согласия этического комитета СГМУ.

Результаты исследования. 46 % пациентов СД II получают монотерапию с использованием препаратов группы бигуанидов (метформин,, буформин). Монотерапия производными сульфанилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимепирид, гликвидон) проводится у 29 % пациентов; комбинированная терапия бигуанидами и производными сульфанилмочевины (метформин + глибенкламид, метформин + гликлазид) осуществляется в 18 % случаев. С 2012 года в соответствии со стандартом медицинской помощи обязательным компонентом патогенетической терапии СД II являются гиполипидемические препараты: аторвастатин, симвастатин, розувастатин, фенофибрат. Нами выявлено, что препараты данной группы принимают 56,5 % опрошенных (192 человека). Пациентам, принимающим гиполипидемические препараты, врачи чаще всего назначают аторвастатин (101 человек, что составило 53 % опрошенных). Реже назначаются розувастатин (50 человек, 26 %) и симвастатин (38 человек, 20 %). По данным отечественной и зарубежной литературы артериальная гипертензия встречается у большинства пациентов СД. Из 340 опрошенных препараты для коррекции уровня артериального давления принимают 275 человек (80,8 %). В 35 % случаев назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ): эналаприл, каптоприл, лизиноприл, периндоприл, фозиноприл; сартаны (Лозартан, Валсартан) и бета-адреноблокаторы (Бисопролол, Метопролол) используются в 11 % случаев; комбинации ИАПФ и диуретиков применяются в 8 % случаев; комбинация ИАПФ и бета-адреноблокаторов — в 7 % случаев.

Выводы. Анализ частоты и структуры назначения базисных лекарственных препаратов, применяемых при сахарном диабете II типа показал, что в 46 % случаев используются ПССП группы бигуанидов; 29 % пациентов применяют производные сульфанилмочевины и их комбинации с бигуанидами. Более половины опрошенных (56 %) принимают гиполипидемические препараты, наиболее часто используют аторвастатин. Для нормализации артериального давления 80,8 % анкетируемых отметили регулярный прием ИАПФ (35 %), антагонисты рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы (11 % соответственно).

NGF- и BDNF-зависимые механизмы фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний и диабета

Островская Р. У.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, rita.ostrovskaya@gmail.com

Актуальность. Внимание исследователей последних лет привлекает вопрос о сходстве патогенетических механизмов болезни Альцгеймера (БА) и сахарного диабета типа 2 (СД 2). К проявлениям этого сходства относятся дефицит нейротрофических факторов и антиоксидантных систем, накопление свободных радикалов и провоспалительных цитокинов, мисфолдинг протеинов, инсулинорезистентность. Это сходство, а также черты нейрохимической общности β-клеток и нейронов позволило нам поставить вопрос о целесообразности изучения эффектов нейропротективных веществ при СД2.

Цель. Учитывая литературные данные о дефиците NGF и BDNF в патогенезе СД 2 и наши данные о снижении их содержания в поджелудочной железе на стрептозотоциновой (СТЗ) модели диабета [Ostrovskaya R, Antipova T et al., J Diabetes Metab 2016, 7:7(Suppl.], представляло интерес изучить эффекты их низко-молекулярных димерных миметиков, созданных в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова. Исходя из гипотезы об активации отдельными петлями нейротрофинов различных путей трансдукции сигнала [Гудашева Т. А., Антипова Т. А., Середенин С. Б. // ДАН. 2014. Т. 456. № 2. С. 231 – 235], представляло интерес изучить эти соединения на модели диабета.

Материалы и методы. СТЗ вводили в опытах на крысах Вистар в дозе 40 мг/кг, на мышах C57Bl/6 в дозе 100 мг/кг, в/б. Исследовали эффекты димерных миметиков BDNF, созданных на основе 1-й, 2-й и 4-й петель соответственно: соединения ГСБ-214, селективно активирующего PI3K/Akt, ГТС-201, активирующего МАРК, и ГСБ-106, влияющего на PI3K/Akt и МАРК. Изучен также миметик 4-ой петли NGF, соединение ГК-2, селективно активирующее PI3K/Akt Akt [Gudasheva T. A, Povarnina P., Antipova T. A., Seredenin S. B. Neurosc. Medicine 2014, 5, 101 – 108]. Изученные соединения вводились 14 дней до СТЗ и 14 дней после него.

Результаты и их обсуждение. Соединение ГСБ-214 вызывало выраженное ослабление гипергликемии до значений, близких к показателям пассивного контроля. При этом антигиперглимеческий эффект соединения сохранялся не только во время терапии, но и длительное время после ее отмены. При введении ГСБ-106 антигипергликемический эффект наблюдался только на 12-е сутки после СТЗ. Соединение ГТС-201 не оказывало антигипергликемического действия. В исследованиях на мышах линии C57Bl/6 показан антигипергликемический эффект соединения ГК-2 [С. С. Ягубова, Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, С. Б. Середенин. Эксп клин фарм 2017, Т.80, № 8. 23 – 26]. Оно также устраняет проявления когнитивного дефицита, вызванного СТЗ [Ostrovskaya RU, Yagubova SS, Gudasheva TA, Seredenin SB. Acta Naturae. 2017;9(2):94 – 102] и проявляет активность на трёх моделях БА [Povarnina P. Ju. et al Acta Naturae. 2013 Jul;5(3):84 – 91].

Выводы. 1. Оригинальные димерные миметики NGF и BDNF, созданные в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, проявляют антидиабетическую активность в условиях системного, в том числе перорального введения. 2. Сопоставление выраженности антидиабетического эффекта у изученных миметиков, действующих на различные пострецепторные пути, позволяет заключить, что необходимым условием реализации антидиабетического действия нейротрофинов является активация PI3K/Akt сигнального пути. Этот же путь вовлечён в реализацию нейропротективных эффектов нейротрофинов. 3. Полученные нами данные являются дополнительным доказательством сходства механизмов регуляции функций нейронов и бета-клеток поджелудочной железы.

Фармакогенетика стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов комбинированной терапией гуанфацином и налтрексоном

Палаткин В. Я., Блохина Е. А., Крупицкий Е. М., Кибитов А. О., Бродянский В. М., Бушара Н. М., Ярославцева Т. С., Вербицкая Е. В., Звартау Э. Э.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, С.-Петербург; Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского, Москва; vladimir-palatkin@yandex.ru

Актуальность. Существует проблема недостаточной эффективности фармакотерапии для стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов. Эффективность можно повысить путем комбинированной фармакотерапии и фармакогенетического анализа.

Целью исследования являлась оценка роли полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой систем в эффективности противорецидивной терапии зависимости от опиоидов комбинацией опиоидного антагониста налтрексона и адреномиметика гуанфацина в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования с двойной маскировкой.

Материалы и методы. 301 пациент с синдромом зависимости от опиоидов (F 11.2) после прохождения детоксикации были рандомизированы в 4 исследуемые группы: 1-я группа получала 6-месячный курс пероральной формы налтрексона (Н) 50 мг/сут и гуанфацина (Г) 1 мг/сут (Н+Г), 2-я группа получала налтрексон + плацебо (Н+ГП), 3-я группа — плацебо + гуанфацин (НП+Г) и 4-я группа двойное плацебо (НП+ГП). Показателем эффективности терапии было удержание в программе лечения, которая определялась отсутствием пропусков двух и более последовательных визитов в исследовательский центр и отсутствием рецидива опиоидной зависимости. Пациенты были генотипированы по полиморфным локусам генов: опиоидных рецепторов типов μ (OPRM1) и каппа (OPRK1), дофаминовых рецепторов 2 (DRD2) и 4 (DRD4) подтипов, ферментов катехол-орто-метилтрансферазы (COMT) и дофамин-бета-гидроксилазы (DBH), белка- трансмембранного переносчика дофамина (SLC6A3, DAT1) и альфа-2А-адренорецептора (ADRA2A)- фармакологической мишени гуанфацина.

Результаты. Независимо от вида терапии ряд генетических вариантов повышают вероятность завершения программы лечения: аллель T полиморфизма DRD4 521(rs1800955) (p = 0,039; OR(95 %ДИ) = 3.7 (1.1 – 12.7); лог-ранк критерий: p = 0,01); аллель C полиморфизма DRD2 C957T (rs 6277) (p = 0,03; HR = 0,6 (0,34 – 0,95).

Независимо от вида терапии ряд генетических вариантов, напротив, повышают риск рецидива: аллель T (rs510769) OPRM1 (p = 0,053), аллель A полиморфизма OPRM1 (rs1799971, A118G) (p = 0,056), аллель S (количество повторов менее 7) полиморфизма экзон III 48 bp DRD4 VNTR (p = 0,001; HR = 3,1 (ДИ95 % 1.57 – 6.18).

Эффекты, зависящие от вида терапии: 1) только в группе пациентов, получавших налтрексон и гуанфацин (Н+Г), носители генотипа TT локуса DRD4 521(rs1800955) достоверно дольше удерживались в программе терапии, чем остальные пациенты (генотипы CC и CT) (лог-ранк критерий P=0,002); 2) в группе двойного плацебо (НП+ГП) носители аллеля T локуса rs510769 OPRM1 имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с генотипом CC (p = 0,016) и носители аллеля A локуса OPRM1 (rs1799971, A118G) имели больший риск рецидива по сравнению с генотипом GG (p = 0,008) (FDR P < 0,0125)

Выводы. Показана роль генов дофаминовой и опиоидной рецепторных систем мозга в эффективности стабилизации ремиссии у больных с зависимостью от опиоидов комбинированной терапией налтрексоном и гуанфацином. По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистетных к терапии пациентов, а предварительное проведение генотипирования перед назначением вариантов фармакотерапии может повысить эффективность лечения зависимости от опиоидов налтрексоном.

In vivo модель субхронического антихолинэстеразного отравления, учитывающая «эстеразный статус»

Паликов В. А.[1], Паликова Ю. А.[1], Смирнов И. В.[3], Дьяченко И. А.[1,2], Мурашев А. Н.[1]

[1]*Филиал Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Пущино;*
[2]*Пущинский государственный естественно-научный институт, г. Пущино;*
[3]*Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва; vpalikov@bibch.ru*

Целью работы является построение адекватной биомодели отравления фосфорорганическими соединениями (ФОС) в которой учитывается разница в «эстеразном статусе» мыши и человека. В отличие от мышей, в плазме человека нет карбоксилэстеразы, что может привести к ложной интерпретации данных при оценке токсичности ФОС.

Материалы и методы. Исследование проводилось на мышах линии BALB/c. В качестве ФОС был использован параоксон. Чтобы максимально снизить фоновую активность эндогенной карбоксилэстеразы (КЭ) у мышей был использован ингибитор крезилбензодиоксафосфориноксид (CBDP). Снижение активности КЭ обусловлено тем, что в плазме человека практически отсутствует данная эстераза, которая может искажать результаты. Ингибитор КЭ вводится подкожно, спустя 30 минут перорально вводится параоксон трех дозах: 1; 1,5 и 2 мг/кг. В качестве сравнения были использованы группы мышей Balb/c, которым не вводился CBDP, и параоксон использовался в двух дозах: 1,5 и 2 мг/кг. Также в исследовании была контрольная группа, которая получала физраствор. Введение веществ производилось на 1, 3, 5, ..., 13 дни исследования.

Комплекс тестов для изучения отравления: открытое поле в течение 3-х минут; сила передних лап на приборе Grip Strength, показатели дыхания. Батарея тестов проводилась после 1 введения на второй день, на 8 день и на 14 день исследования. Также чтобы отслеживать динамику отравления ежедневно фиксировалась масса животных, вес поилки и решетки с кормом. Все эти показатели позволят нам говорить о состоянии мышей при моделировании субхронического отравления ФОС.

Результаты. Группы мышей, которым не вводили CBDP: в дозе параоксона 1,5 мг/кг никаких клинических изменений относительно нормы выявлено не было. В дозе 2 мг/кг наблюдалась гибель 20 % животных на последний день исследования. Во всех тестах животные имели достоверные отличия от контрольной группы. Мыши линии BALB/c получавшие CBDP: в дозе параоксона 2 мг/кг к концу исследования наблюдалась

100 % гибель животных. В дозе 1,5 мг/кг погибло 50 % животных, во всех тестах наблюдались достоверные отличия от контрольной группы и от аналогичной группы с также дозой параоксона но без CBDP. В дозе параоксона 1 мг/кг все животные выжили, но в функциональных тестах были найдены достоверные отличия от контрольной группы

Таким образом, нами получена биомодель отравления ФОС, которая учитывает «эстеразный статус» мыши относительно человека. Эта биомодель может использоваться для оценки эффективности антидотов при антихолинэстеразных отравлениях.

Исследование анальгетической активности нового антагониста пуринергических рецепторов «PT6» на *in vivo* модели

Паликова Ю. А.[1], Паликов В. А.[1], Хохлова О. Н.[1], Дьяченко И. А.[1], Василевский А. А.[2]

[1]*Филиал Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Пущино;*
[2] *Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва; yuliyapalikova@bibch.ru*

Актуальность. PT6 — пептидный антагонист, обладающий высокой аффинностью к P2X3 и P2X2/3 пуринергическим рецепторам. P2X3 и P2X2/3 рецепторы экспрессируются на ноцицептивных афферентных волокнах коленного сустава, а также на хондроцитах и вовлечены в артикулярную боль и гипералгезию при суставных поражениях разного генеза (остеоартроз, ревматоидный артрит, и т.д.). Разрабатываемое лекарственное средство может иметь показания при болевых синдромах, сопровождающих артикулярные боли разного генеза, в первую очередь при хронических нейрогенных болях при остеоартрозах.

Ревматоидный артрит развивается у грызунов после введения (интраплантарно или околосуставно) полного адъюванта Фрейнда (ПАФ). ПАФ представляет собой суспензию убитых клеток *Micobacterium butyricum* в смеси парафина и моноолеата маннита; активирует макрофаги и костимулирует Т-клетки, что приводит при иммунизации мышей и крыс в область сустава задних лап к развитию неинфекционного аутоиммунного полиартроза, резорбции костной ткани и периостальной пролиферации.

Цель. Данное исследование преследовало цель — изучить анальгетическую активность PT6 у мышей с воспалением сустава после околосуставного введения ПАФ, и выявить продолжительность эффекта при использовании PT6 в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг.

Материалы и методы. Исследование выполняли на мышах аубредного стока ICR. В первых двух контрольных группах использовалось по 6 животных для тестирования в одной временной точке. В группах, в которых использовался потенциальный анальгетик, было по 18 животных (по 6 животных для каждой временной точки тестирования). В 1-й день эксперимента мышам групп № 1 – 4 вводили ПАФ в область голеностопного сустава правой конечности (20 мкл. билатерально, 40 мкл/лапа). После индукции воспаления на 3-й день эксперимента мышам вводили подкожно PT6 в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг (Группы № 3, 4), физраствор (Группы № 1, 2).

Спустя 3 ч, 6 ч и 24 ч после введения у животных оценивали термальную гипералгезию в тесте Hot Plate, определяя латентное время отдергивания контактной правой конечности в ответ на тепловое раздражение (52 ± 0,1 °C, с конечным периодом ожидания (cutoff time) 60 с). Животные групп № 3 и № 4 тестировались однократно в определенную временную точку в зависимости от подгруппы. Животные групп № 1 и № 2 тестировались однократно — спустя 3 ч после введения физраствора. Поскольку мыши сразу обучаются термальному воздействию в тесте Hot Plate, повторное тестирование одних и тех же животных в динамике на термальную гиперчувствительность становится неадекватным. Поэтому в разные временные точки тестировались разные животные.

Результаты. PT6 практически полностью ингибировал термальную гипералгезию, развивающуюся при воспалении сустава, в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг через 3 ч после введения PT6. На дозу 0,5 мг/кг этот эффект был несколько лучше. Через 6 ч и 24 ч средние значения латентного времени ответной реакции оставались больше, чем в группе с воспалением сустава без лечения, однако разница не была достоверной.

Выводы. 1. PT6 оказывает выраженное анальгетическое действие при введении в тест-систему (грызунам) подкожным способом — рекомендуемым для клинического применения; 2. Анальгетическая активность на модели воспаления голеностопного сустава проявлялась в блокировании развития гипералгезии пораженной конечности.

Особенности пациентов с инфекционным эндокардитом в кардиологическом отделении (2013 – 2015, Ярославль, Россия)

Палютин Ш. Х.[1], Трубникова Ж. Н.[2]

[1]*Ярославский государственный медицинский университет shamico@yandex.ru,* [2]*Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. В. Соловьева*

Актуальность. Инфекционный эндокардит — тяжелое инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда, при котором поражаются клапанный аппарат сердца. При инфекционном эндокардите летальность может достигать 25 – 30 %, а у пациентов групп риска может превышать 40 %.

Цель. Провести эпидемиологический анализ когорты пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ) в городском кардиологическом отделении.

Материалы и методы. Данные базы данных больницы скорой медицинской помощи.

Результаты и их обсуждение. Пролечено пациентов с ИЭ в 2012 году — 3 человека, что составляло 0,2 % пролеченных в отделении, в 2013 — 4 (0,2 %), в 2014 — 4 (0,6 %), в 2015 — 7, 2016 — 23 (1,6 %). Проведен анализ возбудителей и применяемых АМП в 2013, 2014 и 2015 гг. Средний возраст пациентов составлял 57, 49,3 и 42,7 лет соответственно. Показатели маркеров воспаления: WBC — 16,4, 9,37 и 7,9; CRP — 137,9, 63,5 и 110,3; PCT — 0,09, 0,19 и 7,86 в 2013, 2014 и 2015 годах соответственно. Положительными по бактериемии были 47 % образцов крови из 15; выделенными возбудителями были: *E.faecalis* (2 образца от одного пациента), *Staph. aureus* (3 образца), *CNS* (2 образца) и *Candida parapsilosis* (1 образец). Первый выделенный образец энтерококка сохранял чувствительность к ампициллину, после 10 дней терапии стал резистентным к ампициллину. Все образцы золотистого стафилококка были оксациллин-чувствительными. Один из образцов CNS сохранял чувствительность только к линезолиду. При лечении пациентов с ИЭ было использовано 25 схем применения АМП, в 8 из которых использовался ванкомицин, в 11 — аминогликозиды, в 5 случаях они применялись совместно.

Выводы. ИЭ встречается относительно редко в структуре пациентов кардиологического отделения; отмечается «омоложение» когорты данных пациентов (снижение среднего возраста) с ИЭ; сохраняется преобладание Грам(+) флоры в этиологии ИЭ; отмечается частое применение нефротоксичных препаратов.

К вопросу оценки сердечно-сосудистых реакций у крыс при изучении фармакологической активности растительных лекарственных средств

Панин В. П., Панина М. И., Курманова Е. Н., Ферубко Е. В., Мизина П. Г., Сидельников Н. И.

ФГБНУ ВИЛАР, Москва, zip1@list.ru

Актуальность. В настоящее время весьма актуальным является разработка новых отечественных эффективных и безопасных растительных лекарственных средств (РЛС). РЛС, в отличие от химиопрепаратов, обладают широтой и мягкостью терапевтического действия, относительной безопасностью применения, возможностью назначения при противопоказаниях к синтетическим препаратам. Комплекс биологически активных веществ (БАВ), содержащихся в растениях и относящихся к различным классам химических соединений, обусловливает широкий спектр фармакологической активности (ФА) РЛС, но может явиться и причиной нежелательных реакций в результате биологического взаимодействия БАВ при неправильном применении РЛС. Разработанный в ФГБНУ ВИЛАР володуш-

ки золотистой травы экстракт сухой (экстракт володушки), обладающий выявленными *in vivo* и *in vitro* различными видами ФА (противовоспалительной, противомикробной, адаптогенной, гастро, гепатопротективной и др.), рассматривается в качестве перспективного для создания на его основе РЛС для лечения больных с заболеваниями органов пищеварения и печени. У пациентов с данной патологией часто в качестве основных и сопутствующих диагнозов отмечают гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность и другие проявления сердечно-сосудистых расстройств, поэтому весьма важным является доклиническое исследование влияния разрабатываемых РЛС на показатели сердечно-сосудистой системы (ССС).

Цель. Изучение сердечно-сосудистых реакций у крыс на курсовое (5-дневное) введение экстракта володушки в дозах 50 и 100 мг/кг.

Материалы и методы. Регистрацию артериального давления (АД) осуществляли неинвазивным методом с хвоста крыс с помощью фотоплетизмографического датчика и аппаратно-программного комплекса «Систола» с использованием компьютерных программ «Neurobotics Systole». Первоначально в течение 10 дней приучали крыс к введению РЛС внутрижелудочно через зонд, а также помещению их в фиксирующий контейнер-ограничитель и к манипуляциям, связанным с измерением АД с хвоста. О приученности судили по отсутствию сопротивления и возбуждения при помещении животных в контейнер, а также по стабильным показателям АД. Такой подход позволял длительно использовать экспериментальных животных, повторяя введение одной дозы РЛС, а также уменьшать или увеличивать дозировку. Животные во время исследования обязательно обогревались с помощью системы «Флогистон» до температуры тела 37 – 38 °С. Число сердечных сокращений (ЧСС) определяли с помощью инфракрасного датчика пульса, одеваемого на хвост животного после манжеты.

Результаты. Было установлено, что у интактных крыс, неприученных к манипуляциям, происходит достоверное «стрессовое» повышение систолического (до 159,56 ± 2,66 мм рт.ст., т.е. на 18,5 %), диастолического АД (до 125,0 ± 2,66 мм рт.ст., т.е. на 19,2 %), ЧСС (до 380,81 ± 3,34 в мин, т.е. на 10 %) по сравнению с приученными контрольными животными. При соблюдении всех методических условий эксперимента оценка влияния РЛС на показатели ССС выявила, что курсовое введение экстракта володушки в дозе 100 мг/кг сопровождается достоверным снижением систолического (на 13,8 %) и диастолического (на 20,5 %) АД (без увеличения ЧСС) у опытных крыс по сравнению с контрольными. У крыс, получающих препарат сравнения силимар в дозе 100 мг/кг, достоверное снижение показателей систолического и диастолического АД (на 23,3 % и 32,8 %) сопровождалось увеличением ЧСС (на 10 %).

Выводы. Полученные данные подтверждают необходимость обязательного и методически правильного доклинического изучения влияния РЛС на показатели ССС. Выявленные в эксперименте реакции АД и ЧСС на введение экстракта володушки (в дозе 100 мг/кг) свидетельствуют о возможном адаптогенном влиянии данного РЛС на центральные механизмы регуляции ССС.

Дизайн, синтез и изучение анксиолитической активности новых лигандов TSPO ряда пирроло[1, 2-а]пиразинов

Пантилеев А. С., Мокров Г. В., Яркова М. А., Гудашева Т. А, Середенин С. Б.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, and.pantileev@academpharm.ru

Актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения тревожные расстройства находятся в первой десятке самых значимых проблем общественного здравоохранения. В клинической практике для купирования симптомов тревоги, в основном, используются анксиолитики бензодиазепинового ряда вызывающие зависимость. Транслокаторный белок 18 кДа (TSPO) является новой мишенью для создания эффективных анксиолитических средств быстрого действия свободных от побочных эффектов бензодиазепинов. Ранее в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова были получены новые лиганды TSPO, относящиеся к классу пиррол[1, 2-а]пиразинов, обладающие анксолитической активностью. Актуальным является расширение данный группы соединений для выявления новых высокоактивных соединений.

Цель. Целью настоящей работы является дизайн, синтез и изучение анксиолитической активности новых лигандов TSPO ряда пирроло[1, 2-а]пиразинов.

Материалы и методы. Для конструирования новых лигандов TSPO была использована фармакофорная модель их строения. Молекулярный докинг осуществлялся при помощи программного обеспечения: Autodock Vina и MGLTools 1.5.4. Для определения гидрофобности соединений использовалась программа MarvinSketch. Вещества были получены с использованием классических методов органического синтеза. Строения веществ подтверждались ЯМР- и ИК-спектрами. Анксиолитическая активность соединений изучалась в тесте «открытое поле со вспышкой» на мышах линии BALB/c при внутрибрюшинном введении.

Обсуждение результатов. С использованием фармакофорной модели строения лигандов TSPO и метода молекулярного докинга были сконструированы новые лиганды TSPO, относящиеся к группе диарилпирроло[*1, 2-а*]пиразин-3-карбоксамидов. Для получения соединений этого ряда было предложено две схемы синтеза. В основе первой синтетической схемы находится реакция 1-фенилпирроло[1, 2-а]-пиразин-3-карбоновой кислоты с анилинами. Ключевой стадией второй синтетической схемы является реакция [3+3]-циклоприсоединения 2-азидоакриламидов к пирролфенилкетону. При этом 2-азидоакриламиды получали в 3 стадии из акрилоилхлорида и анилинов.

Исследование анксиолитической активности полученных веществ в тесте «открытое поле со вспышкой» показало, что некоторые из них обладают выраженным эффектом в дозах 0,001 – 1,0 мг/кг. Изучение связи «структура – активность» позволила выявить ключевые фармакофоры, необходимые для наличия активности у соединений. Кроме того, установлена корреляция между расчётными константами ингибирования и активностью соединений, демонстрирующая соответствие эффективных доз веществ их теоретической аффинности по отношению к TSPO.

Вывод. В результате работы были сконструированы и синтезированы новые лиганды TSPO ряда диарилпирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамидов. У некоторых соединений выявлена анксиолитическая активность в дозах 0,001 – 1,0 мг/кг. Установлена корреляция между расчётными константами ингибирования и активностью соединений.

Влияние хронического введения 17β-эстрадиола овариэктомированным самкам крыс на развитие легочной гипертензии в зависимости от тяжести гипоксического воздействия (10 % и 8 % O_2)

Панькова Н. В., Артемьева М. М., Волынникова Е. Н., Медведева Н. А.

Московский государственный университет им М. В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва; nadezhda.pankova.nnov@gmail.com

Известно, что женский половой гормон эстрадиол (Е2) обладает протективным действием в отношении сердечно-сосудистой системы. Так женщины в репродуктивном возрасте реже мужчин страдают ишемической болезнью сердца, инфарктами, инсультами. гипертонией. Однако, существует ряд заболеваний сердца, которые не вписываются в данную парадигму. Эта проблема получила название «эстрадиоловый парадокс». Примером такой патологии является легочная гипертензия (ЛГ), более распространенная среди женщин. Она характеризуется повышением давления в малом кругу кровообращения, гипертрофией гладкомышечных клеток кровеносного русла легких, а также гипертрофией правого желудочка сердца. В литературе множество противоречивых данных по поводу влияния Е2 на развитие ЛГ, что, может быть, связано с расхождениями в протоколах гипоксического воздействия, с помощью которого ее моделируют.

Целью работы являлось изучение влияния эстрадиола на развитие легочной гипертензии в зависимости от тяжести гипоксического воздействия (10 % и 8 % O_2).

Материалы и методы. В эксперименте участвовало 6 групп самок крыс популяции Wistar, по 4 – 8 животных в каждой группе. Работа с животными проводилась согласно требованиям Council Directive 86/609/EEC. В двухмесячном возрасте

все животные подвергались билатеральной гонадоэктомии. Спустя две недели половина самок крыс начинала ежедневно подкожно получать 17β-эстрадиол (Е2) в дозе 15 мкг/кг. Другая часть животных получала растворитель эстрадиола пропиленгликоль (ПГ) в объеме 0,4 мл на 1 кг веса животного. Через 2 недели 2/3 животных помещались в условия хронической прерывистой гипобарической гипоксии (ХПГГ) на 10 часов в день в течении 14 дней, чем провоцировалось развитие ЛГ. Оставшуюся 1/3 животных продолжали содержать в нормоксических условиях. Все гипоксические животные делились на 2 группы, в зависимости от постоянной концентрации кислорода в гипобарической камере, которая составляла 10 % и 8 % O_2. Введение соответствующих веществ не прекращалось. На 15-е сутки после начала гипоксического воздействия у животных под уретановым наркозом (1,2 г/кг) измерялось систолическое давление в правом желудочке сердца (СПЖД), по которому судили о развитии ЛГ. Для понимания механизмов изменения СПЖД, проводили перфузию изолированной легочной артерии растворами серотонина (10^{-8} – 10^{-5} М).

Результаты. Достоверное ($p < 0,05$) увеличение СПЖД произошло во всех группах самок крыс, подвергавшихся ХПГГ по сравнению с нормоксическими группами, что говорит о развитии ЛГ. Увеличения тяжести гипоксии не провоцировало достоверного изменения уровня СПЖД, однако резко увеличивало количество смертей животных в ПГ группе в ходе гипоксического периода эксперимента с 10 % до 70 %. В группе Е2 самок количество умерших животных возрастало лишь на 10 %. Эти данные позволяют говорить о том, что 2х недельная ХПГГ с 10 % содержанием O_2 в гипобарической камере приводит к физиологическому пределу увеличения СПЖД. Хроническое введение Е2 предотвращает смертельный исход у самок крыс, однако не уменьшает тяжесть заболевания. На реактивность легочной артерии 3го порядка на серотонин не повлияла ни степень гипоксии, ни хроническое введение эстрадиола.

Таким образом, хроническое введение эстрадиола овариэктомированным самкам крыс предупреждает лишь смертельный исход, не влияя на тяжесть заболевания. По-видимому, механизм осуществления протективного эффекта 17β-эстрадиола осуществляется не через изменение реактивности к вазоконстрикторным веществам сосудов легких.

Хроническая болезнь почек в терапевтическом стационаре: распространенность и фармакоэпидемиология

Пегашова М. А., Чижов П. А., Смирнова М. П., Иванова Ю. И.

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, margur1411@rambler.ru

Актуальность. Хроническая болезнь почек (ХБП) является актуальной медико-социальной проблемой вследствие значительного роста ее распространенности.

Цель: исследовать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у больных терапевтического отделения с разными соматическими заболеваниями: гипертонической болезнью (ГБ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и их комбинациями, особенности терапии пациентов с ХБП.

Материалы и методы. Проведено обследование 209 пациентов, средний возраст 62,0 ± 17,7, имеющих разные соматические заболевания. У 38,3 % пациентов имела место изолированная ГБ, у 26,3 % — сочетание ГБ и ИБС, у 12,4 % — сочетание ГБ с ИБС и СД, у 7,7 % комбинация — ГБ с СД, у 3,8 % ГБ + ХОБЛ, у 2,9 % — изолированная ХОБЛ, у 2,9 % — СД, у 2,9 % — ГБ + ИБС + ХОБЛ, у 2,9 % — ГБ + ИБС + ХОБЛ + + СД. Расчет СКФ проводился по формуле MDRD. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft. Inc., USA).

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что у пациентов с изолированной ГБ СКФ достоверно выше по сравнению с пациентами с ГБ + ИБС + СД (63,7 ± 2,9 против 50,2 ± 2,99, $p = 0,012$). Анализ СКФ у пациентов в группах с СД показал, что у лиц с изолированным СД СКФ выше по сравнению с обследованными с СД+ГБ (87,5 ± 9,6 против 64,2 ± 4,9, $p = 0,08$) и достоверно выше, чем у пациентов с СД + ГБ + ИБС (87,5 ± 9,6 против 50,2 ± 2,99, $p = 0,021$). Помимо этого, в группе с СД + ИБС + ГБ СКФ (50,2 ± 2,99) была достоверно ниже, чем у лиц с СД + ГБ (64,2 ± 4,9, $p = 0,016$) и СД + ИБС (74,0 ± 9,3 $p = 0,04$). Кроме того, установлено, что у пациентов с изолированным СД СКФ (87,5 ± 9,6) достоверно выше по сравнению с обследованными с изолированной ГБ (63,7 ± 2,9, $p < 0,05$) и ГБ + ИБС (58,45 ± 2,7, $p < 0,05$). У обследованных с ГБ в комбинации с ИБС и СД СКФ достоверно ниже по сравнению с лицами с ГБ в сочетании с ХОБЛ (50,2 ± 2,99 против 68,0 ± 9,09, $p = 0,025$) и достоверно ниже по сравнению с пациентами с ГБ + ИБС + ХОБЛ (50,2 ± 2,99 против 69,8 ± 7,0, $p = 0,015$).

Анализ терапии пациентов с ХБП показал, что 34,3 % обследованных получали ингибиторы АПФ (ИАПФ), а 52,4 % — блокаторы рецепторов к АТ2 (БРА). Причем, ИАПФ достоверно чаще назначали пациентам с ХБП 1 стадии (66,7 %), чем с ХБП 2, 3 и 4 стадиями (30,6 %, 26,9 % и 16,7 %, соответственно). Что касается БРА, то достоверно чаще их получали больные с ХБП 2 стадии, чем с ХБП 1, 3 и 4 стадиями (52,8 % против 11,1 %, 5,7 % и 33,3 %, соответственно). В-адреноблокаторы (БАБ) получали 59 % пациентов с ХБП. Из них пациентам с ХБП 4 стадии БАБ назначались достоверно реже, чем с ХБП 1, 2 и 3 стадиями. (33,3 % против 55,6 %, 55,6 % и 47,2 %, соответственно). 38 % обследованных с ХБП получали тиазидные диуретики, в том числе пациенты с 3 и 4 стадиями ХБП. Петлевые диуретики в комбинации с калийсберегающими диуретиками принимали 13 % пациентов с ХБП, что было обусловлено наличием тяжелой ХСН у этих больных. Причем достоверно чаще данная комбинация назначалась пациентам с 4 ст. ХБП, чем со 2 и 3 ст. ХБП (16,7 % против 2,8 % и 4,4 % соответственно). Пациенты с 1 ст. ХБП этих диуретиков не получали. Липидкорригирующую терапию, представленную статинами, получали всего 26,7 % больных с ХБП.

Выводы. 1. У пациентов с ГБ + ИБС + СД СКФ достоверно ниже по сравнению с обследованными с изолированной ГБ, изолированным СД, с ГБ + ХОБЛ, с ГБ + ИБС + ХОБЛ. 2. В условиях стационара не всегда соблюдаются рекомендации по лечению пациентов с ХБП. В частности, 13,3 % пациентов с ХБП не получали ни ИАПФ, ни БРА. Тиазидные диуретики получают пациенты с ХБП 3 и 4 ст., что повышает риск развития нежелательных явлений, например, гиперурикемии. Гиперлипидемия и дислипидемия ухудшает прогноз пациентов с ХБП, однако статины получают лишь 26,7 % пациентов.

Ангиотропные эффекты дипептидных миметиков 4-ой петли фактора роста нервов

Пекельдина Е. С., Николаев С. В., Антипова Т. А., Крыжановский С. А., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, isalvl@mail.ru

Одной из актуальных проблем, стоящих перед современной медицинской наукой, является изучение механизмов и поиск эффективных способов регуляции неоваскуляризации тканей. Активация ангиогенеза посредством стимуляции его индукторов и/или подавления его ингибиторов лежит в основе улучшения васкуляризации ишемизированных тканей. Применение фармакологических агентов, преимущественно биоподобных препаратов, способных улучшать перфузию ишемизированных тканей с помощью усиления естественных, но недостаточных в критических ситуациях, процессов неоваскуляризации получило наименование «терапевтический ангиогенез» или «биологическое шунтирование». Данный вид терапии особенно актуален в группе пациентов, которым невозможно проведение хирургического лечения. Не менее актуальной является и проблема поиска лекарственных средств, способных эффективно подавлять патологический ангиогенез. Для этой цели представляется перспективным применение биоподобных препаратов, способных блокировать пролиферацию эндотелиальных клеток и/или подавлять активность эндогенных индукторов ангиогенеза. Согласно современным данным, одним из ключевых эндогенных регуляторов ангиогенеза является фактор роста нервов (NGF). Показано, что при взаимодействии NGF со специфичными для него TrkA рецепторами, расположенными на поверхности мембран эндотелиальных клеток сосудов, активируются внутриклеточные сигнальные каскады, инициирующие ангиогенез..В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова в результате многолетних фундаментальных исследований под руководством член.-корр. РАН Т. А. Гудашевой синтезирована группа миметиков 4-ой петли NGF. Было показано, что одно из этих со-

единений (дипептид ГК-2) в экспериментах *in vitro* продемонстрировал свойства агониста TrkA рецепторов, тогда как замещенный дипептид (соединение ГК-1), напротив, проявляет свойства антагониста этого рецептора.

Целью настоящего исследования является изучение в экспериментах *in vitro* и *in vivo* антиангиогенной активности соединения ГК-1 и ангиогенной активности соединения ГК-2.

Материалы и методы. Ангиотропные эффекты соединений ГК-1 и ГК-2 оценивали как в экспериментах *in vitro* на культуре клеток эндотелия человека (HUVEC), так в модельных экспериментах *in vivo,* воспроизводящих ишемию икроножной мышцы крысы.

Результаты. В экспериментах *in vitro* было показано, что соединение ГК-1(10^{-5} М) статистически значимо ($p < 0,05$) блокирует тубулогенез инициированный NGF($\approx 10^{-9}$ М), тогда как соединение ГК-2 оно статистически значимо, по сравнению с контролем, увеличивает суммарную длину микротрубочек (с 162 ± 6 мкм до 312 ± 18 мкм; $p < 0,05$). При сравнении эффектов соединения ГК-2 и NGF показано, что их способность стимулировать тубулогенез сопоставима (312 ± 18 мкм и 330 ± 9 мкм соответственно). В опытах *in vivo* показано, что в микроскопической картине мышц крыс, получавших соединения ГК-1(1 мг/кг/сутки, в/б, 14 дней), площадь участков восковидного некроза существенно больше, чем в группе контроля. Напротив, у крыс получавших соединение ГК-2 (1 мг/кг/сутки, в/б, 14 дней) количество и размер участков восковидного некроза значимо меньше, чем в группе контроля.

Таким образом, результаты настоящего исследования, свидетельствующие о наличие у дипептидных миметиков 4-ой петли NGF выраженной антиангиогенной (соединение ГК-1) и ангиогенной (соединение ГК-2) активности, составляют фундаментальную основу для их дальнейшего систематического фармакологического изучения в плане создания новых оригинальных ангиотропных лекарственных средств.

Коррекция гипертензивной нейроретинопатии новым производным диметиламиноэтанола в эксперименте

Пересыпкина А. А., Пажинский А. Л., Губарева В. О., Левкова Е. А.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, peresypkina_a@bsu.edu.ru

Актуальность. В терапии гипертензивной нейроретинопатии применяют антигипертензивные средства, симптоматическое лечение, что не всегда позволяет достичь желаемого результата. Поэтому повышение эффективности фармакологической коррекции гипертензивной нейроретинопатии является важной задачей фармакологии и офтальмологии. Актуальным явилось изучение протективных свойств нового производного ДМАЭ 7-16 на модели гипертензивной нейроретинопатии в эксперименте.

Цель. Повышение эффективности фармакологической коррекции гипертензивной нейроретинопатии с использованием нового производного ДМАЭ 7-16.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Wistar массой 225 – 275 г. Операции и другие манипуляции на крысах проводились в условиях общего обезболивания при внутрибрюшинном (в/б) введении раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы крысы. Моделирование гипертензивной нейроретинопатии проводили путем ежедневного в/б введения неселективного ингибитора НП-синтаз N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 суток и однократного повышения ВГД до 110 мм рт. ст. в течение 5 мин на 26 сутки при оказании механического давления на переднюю камеру глаза. Производное ДМАЭ 7-16 вводили в виде раствора в дозах 12,5 мг/кг/сут, 25 мг/кг/сут внутрижелудочно (в/ж) за 60 мин до введения L-NAME ежедневно в течение 28 сут. Для исследования глазного дна применена прямая офтальмоскопия на 29 сутки эксперимента (офтальмоскоп Bx a Neitz, Япония). Для увеличения применяли линзу Osher MaxField 78D модель OI-78M. Электроретинографию (ЭРГ) проводили сразу после офтальмоскопии. Для оценки степени развития функциональных повреждений сетчатки оценивали соотношение амплитуд b- и a-волн ЭРГ — коэффициент b/a. Из полученных десяти значений в каждой группе выводили среднее, которое вносили в протокол. Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. Межгрупповые различия анализировались параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости.

Результаты и их обсуждение. В группе с коррекцией производным ДМАЭ 7-16 в дозе 12,5 мг/кг/сут при офтальмоскопии обнаружено: ДЗН отечный, немного увеличен в размерах, границы четкие. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. В единичных случаях наблюдались артерио-венозные перекресты. Общий фон розовый. В группе с коррекцией производным ДМАЭ 7-16 в дозе 25 мг/кг/сут наблюдалась картина, близкая к норме: ДЗН круглой формы, бледно — розовый, лежит в плоскости сетчатой оболочки, границы четкие. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Общий фон розовый.

Результаты ЭРГ: интактные ($n = 10$) — 2,6 ± 0,07; контроль ($n = 10$) — 1,9 ± 0,08 ($p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных); коррекция производным ДМАЭ 7-16, 12,5 мг/кг/сут ($n = 10$) — 2,2 ± 0,11 ($p < 0,05$ в сравнении с группой контроля); коррекция производным ДМАЭ 7-16, 25 мг/кг/сут ($n = 10$) — 2,4 ± 0,06 ($p < 0,05$ в сравнении с группой контроля).

Выводы. Результаты исследований глазного дна и ЭРГ у крыс Wistar выявили наиболее выраженные протективные эффекты у производного ДМАЭ 7-16 в дозе 25 мг/кг/сут на модели гипертензивной нейроретинопатии.

Роль NO-ергической системы в кардиопротекторном действии производных нейроактивных аминокислот

Перфилова В. Н., Прокофьев И. И., Тюренков И. Н.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, fibfuv@mail.ru

Продолжительные и интенсивные стрессорные воздействия ведут к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой систем, усилению продукции активных форм кислорода, повреждению дыхательных комплексов митохондрий, что может вызвать различные патологические процессы в организме. Система оксида азота (NO), с одной стороны, является мощной стресс-лимитирующей системой, ограничивает стресс-реакцию на центральном и периферическом уровне, а с другой -приводит к активации индуцибельной изоформы NO-синтазы (iNOS), увеличивающей в сотни раз продукцию NO, при превращении которого в пероксинитрит наблюдается усиление оксидативного стресса. В связи с этим актуальным является поиск веществ, модулирующих NO-ергическую систему, для ограничения повреждающего стрессорного воздействия на органы-мишени. В качестве таких соединений могут рассматриваться производные глутаминовой кислоты и ГАМК с кардио- и стресспротекторным действием. Было показано, что при блокаде NO-синтаз изменялась выраженность их кардиопротекторных эффектов, что, вероятно, свидетельствует о наличии NO-ергического компонента в механизме их действия.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение влияния нового производного глутаминовой кислоты — глуфимета и производного ГАМК — фенибута на концентрацию конечных метаболитов NO, дыхательную функцию митохондрий и показатели антиоксидантной системы в кардиомиоцитах крыс в условиях острого стрессорного воздействия и блокады iNOS.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на крысах-самках. Было сформировано 7 групп по 8 животных в каждой: 1 — интактные крысы; 2 — стрессированные самки; 3 и 4 — стрессированные животные, получавшие глуфимет (28,7 мг/кг) и фенибут (50 мг/кг) соответственно; 5 — стрессированные крысы, которым вводили ингибитор iNOS — аминогуанидин в дозе 50 мг/кг; 6 и 7 — стрессированные самки, получавшие исследуемые производные нейроактивных аминокислот на фоне блокады iNOS. Все вещества вводили внутрибрюшинно однократно до стрессирования. Стресс моделировали подвешиванием животного за шейную кожную складку на 24 ч. После этого у наркотизированных крыс извлекали сердце и гомогенизировали. Методом дифференциального центрифугирования из гомогената выделяли митохондриальную фракцию

(МФ) для изучения полярографическим методом дыхательной функции митохондрии и показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид (МДА), активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы). В клеточной фракции определяли концентрацию конечных метаболитов оксида азота с использованием реактива Грисса.

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что стрессорное воздействие приводит к увеличению конечных метаболитов NO в митохондриях кардиомиоцитов на 40,2 %, вероятно, за счет увеличения активности iNOS. Выявлено повышение концентрации диеновых конъюгатов и МДА на 21,6 % и 48,7 % и снижении активности СОД и каталазы на 39,7 % и 37,8 % соответственно. Коэффициент дыхательного контроля (КДК) в митохондриях клеток сердца стрессированных животных был значительно ниже, чем у интактных самок, что свидетельствует о разобщении окисления субстратов и синтеза АТФ. Глуфимет и фенибут достоверно снижали уровень нитрит- и нитрат-ионов в митохондриях кардиомиоцитов, а также ограничивали интенсивность процессов ПОЛ по сравнению со стрессированными животными. Вследствие этого КДК у самок опытных групп был достоверно выше, чем у крыс контрольной группы. При ингибировании iNOS производные нейроактивных аминокислот не оказывали вышеназванных эффектов.

Выводы. Полученные результаты указывают на вероятность реализации эффектов глуфимета и фенибута путем влияния на активность индуцибельной NOS.

Эффективность препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, при экспериментальном уратном нефролитиазе

[1]Перфильев В. Ю., [2]Зверев Я. Ф.

[1]КГБУЗ «Городская больница № 5, г Барнаул», Барнаул, 1991PS@mail.ru; [2]Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, zver@agmu.ru

Актуальность. Сегодня не вызывает сомнений взаимосвязь уратного нефролитиаза с метаболическим синдромом (МС). Изучение особенностей патогенеза МС позволило выявить инсулин-зависимую чрезмерную ацидификацию мочи, обусловленную нарушением образования и почечного транспорта аммония, что создает благоприятные условия для формирования уратных камней. Мы предположили, что фармакологическая модуляция чувствительности тканей к инсулину при уратном нефролитиазе может способствовать ослаблению литогенных процессов.

Цель. Комплексная оценка эффективности ряда противодиабетических препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, в профилактике и лечении экспериментального уратного нефролитиаза.

Материалы и методы. Работа выполнена на 134 крысах-самцах сток Вистар массой 200 – 330 г. Уратный нефролитиаз моделировали путем ингибирования уриказы у крыс для чего животным длительно вводили совместно мочевую (МК) и оксониевую кислоты. В качестве средств, различными путями повышающих чувствительность тканей к инсулину, применялись субстанции метформина, дапаглифлозина и пиоглитазона, которые вводились животным в двух режимах: профилактическом и лечебном. Для оценки эффективности лекарственных веществ у животных определяли ряд биохимических и морфологических параметров.

Результаты и их обсуждение. Применение метформина и пиоглитазона как в профилактическом, так и в лечебном режиме сопровождалось ослаблением литогенных процессов в почках. При этом в условиях профилактического применения наблюдался достоверный сдвиг pH мочи в щелочную сторону, что согласуется с предположением о связи чувствительности почечной ткани к инсулину с изменениями кислотности мочи. В этих условиях оба режима применения препаратов приводили к снижению уровня МК в плазме и моче, ослаблению активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уменьшению интенсивности процессов свободнорадикального окисления (СРО) в крови и почках. Зафиксированные изменения закономерно сопровождались существенным снижением количества и размеров уратных конкрементов в почках подопытных животных. Полученные результаты согласуются с мнением о том, что действие метформина и пиоглитазона не ограничивается вмешательством в метаболизм углеводов, а является более обширным, затрагивая и другие виды обмена, в том числе и пуриновый.

Применение дапаглифлозина в профилактическом и лечебном режимах также существенно облегчало течение экспериментального уратного нефролитиаза. При этом вопреки первоначальным предположениям, ацидификация мочи не уменьшалась, а увеличивалась. Однако, несмотря на это, количество уратных микролитов в почках многократно снижалось на фоне значительного уменьшения уровня МК в плазме крови и моче крыс, снижения активности ЛДГ в моче и угнетения процессов СРО в крови и почках. Это позволяет предположить, что антилитогенное действие дапаглифлозина реализуется не через стимуляцию инсулин-зависимого аммониогенеза, а иным путем.

Выводы. Таким образом, все изученные лекарственные средства, различными путями увеличивающие чувствительность тканей к инсулину, оказывают выраженное антилитогенное действие при экспериментальном уратном нефролитиазе. Это позволяет по-новому подойти к профилактике и лечению данной патологии.

Персонализированная медицина: ключевые векторы развития

Петров В. И., Толкачев Б. Е.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Биомедицина представляет собой одну из наиболее наукоёмких областей знания, ежедневно генерирующую огромное количество информации, анализ и адекватная интерпретация которой позволяет глубже понимать тонкие молекулярные механизмы патогенеза различных заболеваний, что является отправной точкой в создании технологий их диагностики и лечения.

Конечной цель данных биотехнологических инициатив состоит в разработке алгоритмов персонализации ведения пациентов с учётом генетических, эпигенетических и эпидемиологических особенностей.

Симбиоз современных математических алгоритмов моделирования различных биологических процессов и стремительная эволюция инструментальных аналитических технологий не только открывает новые возможности для создания новых классов таргетных препаратов, но и существенно меняет сложившиеся за последние двадцать лет традиционные представления о самой сущности понятия персонализированной медицины.

Если совсем недавно она подразумевала в первую очередь оптимизацию назначения лекарственных препаратов, давно присутствующих на фармацевтическом рынке с целью повышения их эффективности и безопасности, то в настоящее время концепция персонализированной медицины значительна расширена. Это нашло своё отражение в появление так называемой «медицины 4П», в основе которой лежат принципы предиктивности (предсказательности), превентивности (профилактики), персонализации, партисипативности (партнерства).

Очевидным в этой связи является выход персонализированной медицины за пределы изучения особенностей субпопуляционного генетического полиморфизма, связанный со стремительным развитием постгеномных технологий, таких как протеомика и метаболомика, а также выделении как называемой трансляционной фармакологии как одного из наиболее мощных трендов в современной биомедицине. Последняя предполагает использование мощных инструментов математического моделирования для адекватной экстраполяции на человека экспериментальных данных, полученных на моделях *in vitro* и животных моделях *in vivo*. Новые «препараты-блокбастеры» будут изначально создаваться для чётко определённой популяции пациентов, при этом инструкция по применению будет дополняться чётким описанием модели пациента и алгоритмом выбора оптимального режима дозирования.

Внедрение биосимуляционных подходов позволит в полном мере учитывать влияние пациент-специфичных эпигенетических и эпидемиологических факторов как при разработке таргентных биотехнологических препаратов, так и создании алгоритмов оптимизации дозирования лекарственных средств, для

которых уже накоплен значительный опыт клинического применения.

Кратко могут быть обозначены следующие ключевые тренды эволюции персонализированной медицины:

– дальнейшее развитие «омиксных» технологий для поиска и валидации биомаркёров эффективности и безопасности фармакотерапии;

– внедрение биосимуляционных подходов на всех этапах «жизненного цикла» лекарственных препаратов;

– оптимизация планирования клинических исследований у особых категорий пациентов, для которых персонализированный подход к фармакотерапии представляется критически важным (пациенты крайних возрастных групп, пациенты с нарушениями функции печени и почек и др.);

– совершенствование стратегий непрерывного мониторинга данных о состоянии здоровья пациентов, включая существенное расширение возможностей использования «носимых устройств»;

– разработка технологий прогнозирования риска рази создание на их основе превентивных стратегий, учитывающих генетические, эпигенетические и эпидемиологические особенности.

Таким образом, современный перечень технологий персонализированной медицины становится с каждым днём всё более разнообразным, что подчёркивает необходимость чёткой координации междисциплинарных связей, основанных на взаимодействии всех заинтересованных сторон, так называемых «стейк-холдеров», включающем непрерывный диалог и обмен данными между биотехнологическими корпорациями, академическими исследовательскими центрами, регуляторными органами и представителями практического здравоохранения.

Несмотря на то, что временной горизонт практического внедрения отдельных биомедицинских технологий чрезвычайно динамичен и трудно поддаётся прогнозированию, персонализированная медицина в её современном понимании является общепризнанным элементом эволюции систем здравоохранения развитых стран, поступательное развитие которого определит ландшафт биомедицины второй половины 21-го века.

Фуллерены как синтоны в медицинской химии: новые возможности

Пиотровский Л. Б.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, levon-piotrovsky@yandex.ru

Уже более тридцати лет прошло с тех пор, как были открыты первые представители наноструктур углерода — фуллерены. Затем подошла очередь нанотрубок, наноконов, нанохорнов, наноалмазов и, наконец, графена. Появление этих новых материалов стимулировало и интерес со стороны исследователей, занимающихся медицинской химией. Как хорошо известно, первые работы, основанные на использовании физических и стерических свойств фуллерена в приложении к биологическим объектам, появились уже в начале 90-х годов. С тех пор количество работ, посвященных биологическим свойствам наноструктур углерода в целом, и фуллеренов, в частности, достигло тысяч и десятков тысяч. Однако до сих пор в практике здравоохранения подобных препаратов нет. И причин здесь несколько. С одной стороны, отсутствие токсичности у фуллеренов показано неоднократно, причем при разных путях и способах введения. Но, с другой стороны, если еще более или менее понятна судьба фуллеренов в окружающей среде, судьба их в организме пока еще не выяснена. Известны лишь единичные работы по фармакокинетике производных фуллеренов.

Поэтому работы по исследованию возможностей использования наноструктур углерода в медицинской химии должны быть сосредоточены на получении фармакологически значимых и важных результатов, оправдывающих применение именно этих структур. В этом случае будут оправданы усилия по изучению судьбы наноструктур в организме.

Нами впервые показано, что относительно простые функционализированные производные фуллерена C_{60} могут быть использованы для создания супрамолекулярных комплексов с полярными препаратами для доставки последних через ЦНС. При внутрибрюшинном введении комплексов производных фуллерена с основанием гексония, представляющих собой ионные пары, удается наблюдать действие бискатиона гексония на ЦНС, выраженность которых зависит от носителя. Данные *in vitro* также свидетельствую, что бискатион гексония в составе такой ионной пары проникает через липофильные мембраны.

В продолжение исследований по биологическим свойствам фуллерена C_{60} было проведено изучение действия миелопероксидазы человека на коллоидную водную суспензию фуллерена C_{60} (наноС60). Оказалось, что этот фермент достаточно быстро окисляет исходный фуллереновый кор до продуктов, строение которых в настоящее время уточняется. Таким образом, впервые показана возможность деградации фуллеренового кора под действием ферментов млекопитающих.

Представленные данные позволяют надеяться, что использование фуллеренов и других наноструктур углерода в медицинской химии возможно.

Валидизация метода цитогенетического анализа в ооцитах мышей

Плигина К. Л., Кулакова А. В., Жанатаев А. К., Дурнев А. Д.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, kira-pligina@rambler.ru

Расширение представлений о механизмах генотоксических повреждений, их непосредственных и отдаленных последствиях определяют необходимость совершенствования существующей методологии оценки генетической безопасности лекарственных средств. В частности, актуальна необходимость пересмотра методологических подходов к оценке генотоксичности в половых клетках. Важнейшей задачей в этой области является разработка способов оценки потенциальной анеугенной активности.

В лаборатории была разработана и апробирована методика цитогенетического анализа в ооцитах мышей. С целью валидизации методики в качестве теста для доклинической оценки безопасности лекарственных средств в половых клетках проведены эксперименты с использованием набора лекарственных генотоксикантов с различными механизмами действия (паклитаксел, мелфалан, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, диоксидин, цисплатин, метотрексат) и соединений, данные по цитогенетической активности которых противоречивы (синэстрол, тамоксифен, гризеовульфин, этанол, кофеин, бисфенол А).

В экспериментах с использованием лекарственных генотоксикантов у шести из восьми исследованных препаратов выявлена анеугенная активность. В зависимости от механизма действия препараты индуцировали в различных соотношениях гипо- и гипергаплоидию, либо только гипогаплоидию, но ни в одном случае не выявлено индукции только гипергаплоидии. Хотя все использования соединения обладают кластогенной активностью на соматических клетках, кластогенная активность в ооцитах выявлена только у этопозида и доксорубицина. Для соединений с противоречивыми данными по цитогенетической активности анеугенные эффекты выявлены у гризеовульфина, кофеина и бисфенола А, кластогенного действия не установлено.

Анализ совокупности полученных результатов позволяет сделать следующие выводы. 1. Методические артефакты при получении цитогенетических препаратов ооцитов могут приводить к переоценке реального уровня анеуплоидии и как следствие, к ложно-положительным заключениям. Это указывает на необходимость осторожной трактовки литературных данных, полученных при оценке анеугенной активности по уровню гипергаплоидных ооцитов. 2. Цитогенетический анализ не позволяет оценить кластогенную активность в ооцитах, за исключением соединений, индуцирующих хромосомные нарушения за счет влияния на ферменты класса топоизомераз. Это определяет необходимость дальнейшего совершенствования методических подходов, в частности, перспективной представляется разработка методики, основанной на оценке кластогенеза в эмбрионах мышей на стадии бластомер. 3. Разработанная методика цитогенетического анализа позволяет с высокой надежностью и специфичностью регистрировать анеугенные эффекты в ооцитах мышей и может быть рекомендована для включения в программы доклинической оценки безопасности лекарственных средств.

Фитоэстроген секоизоларицирезинол уменьшает опасность тромбообразования при экспериментальной овариоэктомии

[1]Плотникова Т. М., [2]Анищенко А. М., [2]Алиев О. И.,

[1]*Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, plot160@mail.ru;*
[2]*НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, mbp2001@mail.ru*

Менопаузальная гормональная терапии (МГТ) увеличивает риск развития венозных тромбозов, ишемической болезни сердца, инсультов [Vickers M. R. et al., 2007], в связи с чем поиск адекватной замены МГТ является актуальным.

Целью данного исследования было оценить влияние секоизоларицирезинола на процессы тромбооразования, связанные с нарушением функций эндотелия сосудов у овариоэктомированных крыс.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 40 самках крыс Wistar массой 250 – 300 г. Крысам опытной группы секоизоларицирезинол вводили один раз в день в течение 2 недель через желудочный зонд в дозе 20 мг/кг в 1 мл 1 % крахмальной слизи, животным контрольных групп (ложнооперированные и овариоэктомированные крысы) — эквиобъемные количества крахмальной слизи. Секоизоларицирезинол (99,5 % чистоты) экстрагирован из древесины Сибирского кедра [*Larix sibirica Lebed (Pinaceae)*], относится к классу лигнанов — растительных полифенолов, обладающих фитоэстрогенной активностью [Cherdshewasart W. et al., 2007]. Агрегацию тромбоцитов оценивали методом G. Born. Модель внутрисосудистого тромбообразования вызывали 5-ти минутной экспозицией на левую сонную артерию фильтровальной бумаги (5х5 мм), пропитанной 10 % раствором хлорида железа (10 мл) [Peternel L. et al., 2005]. Скорость формирования тромба оценивали по степени снижения и времени полной кровотока в стенозированном сосуде с помощью электромагнитного расходомера крови MFV-1100 (Nihon Kohden, Япония. Коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) рассчитывали по методу, предложенному И. Н. Тюренковым и А. В. Воронковым [2008].

Результаты и их обсуждение. У крыс контрольной группы овариоэктомия вызывала существенное повышение амплитуды агрегации тромбоцитов на 42 % и нарушение эндотелийзависимой вазодилятации — КЭД увеличился на 44 % по сравнению с показателем у ложнооперированных крыс. У овариоэктомированных животных в сосудах, подвергшихся воздействию хлорида железа, формировались тромбы и наблюдалось ограничение кровотока по сосуду на 87 % в среднем к 75-й минуте эксперимента. Средняя масса свежего тромба, извлеченного из сосуда на следующие сутки, составляла 0,450 ± 0,137 мг. Следовательно, экспериментальная овариоэктомия вызывает дисфункцию эндотелия, повышение агрегации тромбоцитов, повышение скорости свертывания крови и формирования тромба в поврежденном сосуде.

Предварительное лечение секоизоларицирезинолом овариоэктомированных крыс уменьшало КЭД на 35 % и амплитуду АДФ-индуцированной агрегации на 36 % по сравнению с контролем. Воспроизведение модели внутрисосудистого тромбоза у опытных животных вызывало снижение кровотока по сосуду на 70 %, что достоверно меньше, чем в группе контроля. Антиагрегантный и эндотелийзависимый сосудорасширяющий эффекты секоизоларицирезинола могут быть обусловлены повышением биодоступности NO в результате прямых антирадикальных эффектов данного фенольного соединения [Prasad R. 2004]. Антиоксидантный эффект секоизоларицирезинола может быть основой и его антитромбогенного действия, поскольку одним из механизмов повреждения сосуда хлоридом железа является оксидативное повреждение клеток и потеря эндотелиальными клетками защиты от циркулирующих тромбоцитов и компонентов коагуляционного каскада [Eckly A. et al, 2011].

Выводы. Секоизоларицирезинол в условиях овариоэктомии у крыс восстанавливал эндотелийзависимую вазодилятацию, уменьшал АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов и уменьшал скорость формирования тромба, инициированного аппликацией хлорида железа на сосуд.

Коррекция ишемических-реперфузионных повреждений сетчатки рекомбинантным эритропоэтином в эксперименте

Победа А. С., Щуровская К. В., Бояновская В. В., Аркатова Л. В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, pobeda@bsu.edu.ru

Актуальность. Ишемия является одной из ведущих причин слабовидения, слепоты и инвалидности по зрению разных возрастных групп. Местные нарушения кровообращения сетчатки наблюдаются при диабетической ретинопатии, дистрофических заболеваниях сетчатки, атрофии зрительного нерва сосудистого генеза, травматических повреждениях глаза, ишемической нейропатии. Поэтому, изучение способов повышения толерантности тканей к ишемии, является актуальной проблемой современной экспериментальной и клинической фармакологии и офтальмологии. Решением данной проблемы может служить использование рекомбинатного эритропоэтина в качестве прекондиционирующего агента.

Цель. Повышение эффективности фармакологической коррекции ишемических-реперфузионных повреждений с использованием рекомбинатного эритропоэтина в субэритростимулирующей дозе.

Материалы и методы. Исследование проводили на крысах линии Wistar. Операции и другие манипуляции на крысах проводились в условиях общего обезболивания при внутрибрюшинном (в/б) введении раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы крысы. Моделирование ишемии сетчатки проводили путем оказания механического давления (110 мм рт. ст.) на переднюю камеру глаза. Рекомбинантный эритропоэтин (Эпокрин, ФГУП ГосНИИ ОЧБ) (ЭПО) вводили однократно в дозе 50 МЕ/кг в/б за 30 мин до моделирования патологии. Эмоксипин, раствор для инъекций, 10 мг/мл (ампула) 1 мл (1 % раствор), (ФГУП «Московский эндокринный завод») вводили парабульбарно в дозе 2 мг/кг. Введение препарата проводили ежедневно однократно в течение 4-х дней, включая первое введение за 30 мин до моделирования патологии. После моделирования через 72 ч реперфузии проводили измерение уровня микроциркуляции в сетчатке глаза методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ), определяли электрофизиологическое состояние сетчатки электроретинографическим методом (ЭРГ). Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Межгрупповые различия анализировались параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости.

Результаты и их обсуждение. После моделирования ишемии-реперфузии в группе интактных животных уровень микроциркуляции составил 743,9 ± 5,0 перфузионных единиц (п.е.), в группе контроля (модель патологии) после 72 ч реперфузии составил 353,3 ± 11,7 п.е., что достоверно ниже значения в группе интактных животных ($p < 0,05$). При коррекции моделируемой патологии ЭПО уровень микроциркуляции в группе увеличивался до 724,0 ± 4,1 п.е., что достоверно отличается от значений в группе контроля ($p < 0,05$). В группе животных, получавших эмоксипин, уровень микроциркуляции составил 672,3 ± 12,7 п.е., что достоверно отличается от значений в группе интактных животных и группы контроля ($p < 0,05$).

Функциональное состояние сетчатки оценивали по соотношению амплитуд b- и a-волн ЭРГ, рассчитывая коэффициент b/a. Коэффициент b/a в группе интактных животных составил 2,5 ± 0,10, в группе контроля составил 1,2 ± 0,04 ($p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных). В группе с коррекцией ЭПО показатель составил 2,3 ± 0,06 ($p < 0,05$ в сравнении с группой контрольных животных).В группе животных с коррекцией эмоксипином коэффициент b/a составил 2,1 ± 0,07 ($p < 0,05$ в сравнении с группой контрольных животных).

Выводы. Результаты исследований уровня микроциркуляции и электрофизиологического состояния сетчатки экспериментальных животных подтверждают протективное действие

рекомбинатного эритропоэтина в дозе 50 МЕ/кг на модели ишемии-реперфузии сетчатки.

Димерный дипептидный миметик фактора роста нервов ГК-2 — перспективный противоинсультный препарат

Поварнина П. Ю.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, povarnina@gmail.com

Накоплено большое количество патофизиологических данных, свидетельствующих о перспективности эндогенного нейропротекторного белка — фактора роста нервов (NGF) как мишени для разработки новых лекарственных средств для фармакотерапии постинсультного состояния. Эффективность NGF при внутримозговом и интраназальном введении была подтверждена на ряде экспериментальных моделей ишемии головного мозга, при этом он был активен при начале введения как в короткие сроки (до нескольких часов), так и через 24 ч после начала ишемии *[Zhu W. et al., 2011; Yang J. et al., 2011]*. Однако применение самого NGF в клинике ограничено серьезными побочными эффектами и неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами.

В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова был создан низкомолекулярный миметик фактора роста нервов — димерный дипептид ГК-2 (бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина)) [Патент РФ № 2410392, 2010; Патент США US 9,683,014 B2, 2017; Патент КНР CN 102365294 B, 2016]. ГК-2 активирует специфические для фактора роста нервов тирозинкиназные TrkA рецепторы и селективно активирует пострецепторный сигнальный путь PI3K/AKT, преимущественно вовлеченный в нейропротекцию, и не активирует MAPK/ERK путь, связанный с развитием гиперальгезии *[Gudasheva T. A. et al., 2015]*.

ГК-2 продемонстрировал выраженную нейропротекторную активность *in vitro* (в концентрациях 10^{-5} – 10^{-9} М) в условиях окислительного стресса и глутаматной токсичности, на культурах как иммортализованных, так и первичных нейронов *[Гудашева Т. А. и др., 2011]*.

Установлено, что ГК-2 активен *in vivo* в дозах 0,01 – 5 мг/кг внутрибрюшинно и 5 – 10 мг/кг перорально на моделях болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, сахарного диабета, а также на моделях как фокальной, так и глобальной церебральной ишемии *[Середенин С. Б., Гудашева Т. А., 2015]* и лишен основных побочных эффектов NGF — гиперальгезии и потери веса *[Gudasheva T. A. et al., 2015]*.

Разработка ГК-2 в качестве лекарственного средства для лечения нарушений мозгового кровообращения была поддержана Министерством образования и науки РФ в рамках программы «Фарма 2020». На настоящий момент доклинические исследования ГК-2 успешно завершены.

В результате расширенного изучения специфической фармакологической активности на модели ишемического инсульта у крыс установлено, что ГК-2 значимо снижает объем инфаркта мозга (на 20 – 60 %) и улучшает неврологический статус в широком диапазоне доз (0,5 – 10 мг/кг, внутрибрюшинно). ГК-2, подобно NGF, обладает широким «терапевтическим окном» (не менее 24 ч). Эффективность ГК-2 при отставленном введении позволяет предположить, что он, подобно NGF, обладает нейрорегенеративными свойствами. ГК-2 обладает более высокой активностью как по выраженности, так и по дозам по сравнению с широко применяющимся в клинике Мексидолом *[Поварнина П. Ю. и др., 2017]*. Фармакокинетические исследования показали, что ГК-2 проникает через гематоэнцефалический барьер. Результаты изучения общей и специфической видов токсичности ГК-2 позволяют сделать заключение об отсутствии у препарата эффектов, препятствующих клиническим исследованиям.

Таким образом ГК-2 является перспективным противоинсультным препаратом с нейропротекторной активностью. Планируются его клинические исследования.

Работа была выполнена при поддержке РФФИ (проект № 18-015-00228).

Изменение экспрессии гена UbiAd1 у крыс с ишемией головного мозга на фоне приема коэнзима Q_{10}

Поварова О. В.[1], Балацкий А. В.[2], Гусаков В. С.[1], Медведев О. С.[1]

1Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины;
[2]Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр, Москва, oxpovarova@gmail.com

Актуальность темы определяется необходимостью постоянного поиска и изучения новых мишеней для патогенетической терапии ишемического инсульта. Одной из таких мишеней может стать фермент UbiA пренилтрансферазный домен-содержащий белок 1(UbiAd1). Согласно опубликованным результатам зарубежных исследований (Mugoni V. et al., 2013) UbiAd1 участвует в синтезе немитохондриального пула коэнзима Q_{10} и регулирует активность эндотелиальной NO-синтазы.

Целью исследования стало изучение влияния ишемии головного мозга и экзогенного введения коэнзима Q_{10} на экспрессию гена фермента UbiAd1.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено на половозрелых крысах-самцах Wistar, массой 300 – 320 г, $n = 12$, рандомизированных на 3 группы: № 1- контрольные животные без операции и коэнзима Q_{10} ($n = 4$); № 2 — животные с ишемией головного мозга без коэнзима Q_{10} ($n = 4$); № 3 — животные с локальной ишемией головного мозга, получавшие коэнзим Q_{10} ($n = 4$). Моделирование ишемического инсульта у животных проводилось согласно методике, предложенной S. T. Chen (1986), путем электрокоагуляции левой средней мозговой артерии (ЛСМА) через трепанационное отверстие в черепе. Препарат коэнзим Q 10 в дозе 30 мг/кг вводился внутрибрюшинно через 5 минут после окклюзии средней мозговой артерии. Через 24 часа после операции животные были декапитированы с последующим выделением головного мозга. В дальнейшем из коры ипсилатерального и контралатерального полушарий головного мозга крыс выделяли суммарную РНК с последующим синтезом комплементарной ДНК (кДНК) с использованием специфических праймеров к генам Gapdh (референсный) и гену UbiAd1(исследуемый). Амплификацию кДНК ткани головного мозга крыс методом ПЦР в реальном времени проводили на приборе ДТ-96 («ДНК-технология», Россия). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы REST (Relative Expression Software Tool).

Результаты исследования. Необратимая церебральная ишемия через 24 часа после окклюзии ЛСМА приводила к повышению экспрессии гена UbiAd1 в коре головного мозга крыс со статистически значимым изменением в контралатеральном полушарии – увеличение уровня mРНК UbiAd1 в 1,9 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Внутрибрюшинное введение коэнзима Q_{10} достоверно повышало уровень мРНК UbiAd1 в ипсилатеральном полушарии в 1,5 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о влиянии ишемии головного мозга на экспрессию мРНК гена UbiAd1 в коре головного мозга крыс, что свидетельствует об активации системы витамина К, подтвержденное результатами опубликованных зарубежных исследований об усилении экспрессии витамин-К-зависимых белков в условиях ишемии.

Выводы. Внутрибрюшинное введение коэнзима Q_{10} приводит к достоверному повышению уровня mРНК UbiAd1 в коре ипсилатерального полушария крыс по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что подтверждает нейропротекторное действие коэнзима Q_{10}.

Медико-биологические свойства нового лечебно-профилактического препарата «Розолакрит»

[1]Погабало А. В, [1]Дурнев С. О, [1]Погабало К. А, [1]Слюсарь О. И., [2]Сергеев А. В., [2]Соколов Н. Ю.

[1]Медицинский университет «Реавиз», Москва, pogabalo@mail.ru;
[2]НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина МЗ РФ, Москва, kanc1@ronc.ru

Актуальность. В НИИ ЭДИТО НМИЦ онкологии им. Н. Р. Блохина МЗ РФ совместно с ОАО «Холдинг»-«ЭДАС» создан новый лечебно-профилактический препарат «Розолакрит» (РЛК) на основе лиофилизированных экстрактов корня солод-

ки (ЭС), плодов шиповника (ЭШ) и травы тысячелистника (ЭТ). Разработаны рецептура и технология готовой лекарственной формы в твердых желатиновых капсулах, отработаны критерии стандартизации и контроля качества, проведены необходимые химико-фармацевтические исследования, осуществлен опытно-промышленный и промышленный выпуск. Препарат поступил в аптечную сеть.

ЭС, ЭШ и ЭТ обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе ярко выраженными противовоспалительными, антитоксическими, противовирусными и антимикробными свойствами. Многолетние клинические наблюдения, проведенные в США и Японии, подтвердили эффективность ЭС против вирусов гепатита В и С, герпеса и ВИЧ-инфекции.

Цель. Доклиническое изучение антиканцерогенной, антимутагенной, иммуномодулирующей и антитоксической активности препарата РЛК и его отдельных компонентов.

Материалы и методы. Работа проводилась с лиофилизированными ЭС, ЭШ, ЭТ и препаратом РЛК, которые были стандартизированы по глицерризиновой кислоте и сумме полифенольных соединений. Антиканцерогенные, антимутагенные, антитоксические и иммуномодулирующие свойства были изучены с использованием ранее разработанных и подробно описанных нами методов.

Результаты. ЭС, ЭШ и РЛК при ежедневном введении крысам вместе с кормом в дозе 10 – 50 мг/кг снижали на 30 – 40 % число опухолей молочной железы, желудочно-кишечного тракта и печени индуцированных n-метилнитрозомочевиной или диэтилнитрозоамином (ДЭНА). Препараты удлиняли также латентный период возникновения опухолей и увеличивали среднюю продолжительность жизни животных. ЭС, ЭШ, ЭТ и РЛК уменьшали число хромосомных аберраций в клетках костного мозга мышей и крыс, индуцированных циклофосфаном или ДЭНА. При этом сами экстракты при длительном введении животным не обладали мутагенным действием. ЭС, ЭШ, ЭТ и РЛК после постоянного введения мышам BALB/C вместе с кормом в дозе 25 мг/кг через 4 – 6 недель увеличивали в 1,5 – 2,5 раза пролиферативную активность спленоцитов и образование Т-киллеров в смешанной культуре лимфоцитов селезенки аллогенных мышей. препараты частично корректировали иммунодефицит у мышей BALB/c, индуцированный противоопухолевым цитостатиком аранозой. ЭС и РЛК уменьшали токсическое действие циклофосфана у мышей с лимфолейкозом Р-388 и повышали активность цитохром р-450-зависимой монооксигеназы, уровень глюкуроновой кислоты в печени и уменьшали перекисное окисление липидов.

ЭС, ЭШ и РЛК частично корректировали проявление токсикоза у крыс и мышей, индуцированного хроническим введением ацетата свинца, что проявлялось в снижении потери массы тела, увеличении продолжительности жизни, повышении количества гемоглобина и эритроцитов, уменьшении состояния иммунодепрессии.

Выводы. Новый лечебно-профилактический препарат РЛК, наряду с противовоспалительными, противовирусными и антимикробными свойствами, обладает также антиканцерогенной, антимутагенной и иммуномодулирующей активностью, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального средства для химиопрофилактики злокачественных новообразований.

Фармакологическая коррекция экспериментального гестоза препаратами адеметионин и таурин

Покровская Т. Г., Хадиева Т. А., Гаджибекова Л. Г.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, pokrovskaia-tg@mail.ru

Актуальность. Гестоз второй половины беременности является наиболее часто встречающейся акушерской патологией. В структуре материнской смертности гестоз занимает 2 – 3 место. Патогенез гестоза еще далек от полного понимания, но все больше внимания исследователи уделяют дисангиогенезу в плаценте и нарушению регуляции тонуса мелких артериальных сосудов.

Цель: изучение способа коррекции экспериментального гестоза препаратами адеметионин в дозе 150 мг/кг/сут и таурин в дозе 260 мг/кг/сут.

Методы и методы. Опыты проводились на белых крысах-самках линии Wistar массой 200 – 250 г. Неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводился внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (14 – 20 сутки беременности). На 21-е сутки беременности под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в правую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в правую бедренную вену. Проводили сосудистые пробы на эндотелийзависимую (ЭЗВ) — внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг, и эндотелийнезависимую вазодилятацию (ЭНЗВ) — внутривенное введение нитропруссида натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [5)]. Беременные самки были разделены на группы (n = 10): 1 — интактные, 2 — с введением L-NAME ежедневно с 14 – 21 сутки беременности, 3 — с введением на фоне L-NAME адеметионина (150 мг/кг/сут внутрижелудочно) ежедневно с 14 суток беременности; 4 — с введением на фоне L-NAME таурина (260 мг/кг/сут внутрижелудочно) ежедневно с 14 суток беременности. Исследование микроциркуляции в плаценте проводили с помощью оборудования компании «Biopac systems»: полиграф MP100 с модулем лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и датчиком TSD 144. Регистрация результатов ЛДФ производилась программой Acqknowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ). Беременность определяли пальпаторно на 14-е сутки.

Результаты и их обсуждение. Блокада NO-синтазы, вызванная семидневным введением L-NAME, приводила к нарушению взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствовало увеличение КЭД с 1,28 ± 0,23 у интактных беременных животных до 3,06 ± 0,32 ($p > 0,05$). Кроме этого, наблюдался значительный подъем систолического и диастолического артериального давления с 125 ± 6,3 и 82,0 ± 5,8 до 183,1 ± 9,4 и 136,7 ± 7,4 мм.рт.ст. соответственно. Также введение L-NAME приводило к снижению показателя микроциркуляции в плаценте с 425,90 ± 39,55 до 210,00 ± 21,08 ($p > 0,05$). Таким образом, моделирование L-NAME-индуцированного гестоза в эксперименте у крыс характеризовалось выраженным повышением АД, явлениями эндотелиальной дисфункции и снижением плацентарной микроциркуляции.

Длительное, в течение 7 суток, ежедневное внутрижелудочное введение адеметионина в дозе 150 мг/кг и таурина в дозе 260 мг/кг на фоне L-NAME индуцированной модели гестоза приводило к достоверному снижению КЭД до 1,42 ± 5,08, и 1,51 ± 2,96 соответственно, что в два раза меньше чем у животных с гестозом ($p > 0,05$). Исследование микроциркуляции плаценты выявило ее существенное улучшение в обеих группах леченных животных — 416,4 ± 39,02 в группе с введением адеметионина и 477,2 ± 30,97 в группе с введением таурина.

Вывод. Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что внутрижелудочное введение адеметионина и таурина в течение 7 суток приводит к коррекции проявлений эндотелиальной дисфункции при развитии экспериментального гестоза.

Ингибиторы аргиназы 2 — новая мишень для создания эндотелиопротекторов

Покровский М. В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, НИИ фармакологии живых систем, Белгород, mpokrovsky@yandex.ru

Актуальность. Поиск новых ингибиторов аргиназы, избирательно действующих на аргиназу II эндотелия и изучение их кардиопротективных и эндотелиопротективных свойств представляет несомненный интерес, так как аргиназа II в 1000 раз активнее eNOS.

Цель. Повысить эффективность фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции с использованием селективных ингибиторов аргиназы II, производных норлейцинамида.

Материалы и методы. Использован высокоэффективный молекулярный скрининг *in vitro* специфической активности, селективности и безопасности, с последующим тестированием

наиболее специфичной и высокоселективной молекулы *in vivo* путем изучения гипотензивной, эндотелио- и кардиотропной, а также противоишемической активности в опытах на лабораторных животных.

Результаты и их обсуждение. Вещество под лабораторным шифром ZB49-0010 из группы производных норлейцинамида *in vitro* проявляет наиболее выраженную ингибирующую активность в концентрации 30 мкмоль по отношению фермента аргиназа II, являясь его полным ингибитором. При этом данное соединение не связывается с hERG-каналом кардиомиоцита и не ингибирует его при концентрациях до 40 мкМ.

Результаты острой фармакологической пробы свидетельствуют о эффективной гипотензивной активности селективного ингибитора аргиназы II, вещества ZB49-0010C из группы производных норлейцинамида в дозе 10 мг/кг внутрижелудочно.

Селективный ингибитор аргиназы II, вещество ZB49-0010C обладает дозозависимым гипотензивным, эндотелио- и кардиопротективным действием на модели L-NAME-индуцированной ЭД, выражающимся в снижении показателя КЭД, предупреждения падения значений стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови, предотвращении увеличения адренореактивности и снижения миокадиального резерва. Одновременно морфометрически обнаружено предотвращение развития гипертрофии кардиомиоцитов.

При моделировании гипергомоцистеин-индуцированной ЭД селективный ингибитор аргиназы II, вещество ZB49-0010C обладает дозозависимым эндотелио- и кардиопротективным действием, наиболее выраженным в дозе 10 мг/кг, и проявляющимся в снижении показателя КЭД, стабильных метаболитов оксида азота, предотвращении повышения адренореактивности, падения миокардиального резерва и развития гипертрофии кардиомиоцитов.

Селективный ингибитор аргиназы II, вещество ZB49-0010C обладает дозозозависимым проитоишеимическим действием на модели хронической ишемии конечности, проявляющимся в восстановлении уровня микроциркуляции в ишемизированной конечности на 29-е сутки эксперимента. Протективное действие подтверждается при морфологическом исследовании гистоархитектоники мышечной ткани.

Выводы. Проведенные исследования позволяют рекомендовать дальнейшие доклинические исследования по изучению специфической активности селективного ингибитора аргиназы II, вещества под лабораторным шифром ZB49-0010C, из группы производных норлейцинамида, при моделировании эректильной дисфункции, легочной гипертензии, острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения.

Церебропротекторные эффекты противоэпилептических средств, обладающих антиглутаматной активностью

Полевик И. В., Любиш А. П.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», медицинская академия им. С. И. Георгиевского, кафедра фармакологии, ivpolevik@mail.ru

Актуальность. Цереброскулярные расстройства (ЦВР) приводят к развитию ишемии головного мозга, нарушению аэробного гликолиза, дисфункции каналов активного ионного транспорта, дестабилизации клеточных мембран и избыточному выбросу возбуждающих нейромедиаторов — глутамата и аспартата. Перевозбуждение NMDA-глутаматных рецепторов обеспечивает дополнительный приток Ca^{2+} в нейроны и запускает каскад ферментативных реакций, приводящий к значительной интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Таким образом, может оказаться перспективным экспериментальное исследование возможной церебропротекторной активности антагонистов глутаматных рецепторов ламотриджина (Л, блокирует NMDA-глутаматные рецепторы) и топирамата (Т, блокирует AMPA-глутаматные рецепторы), традиционно применяемых, как противоэпилептические средства и одновременно модулирующих ГАМК-ергические системы.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики напряжения кислорода и показателей вне- и внутриклеточного электрического сопротивления (активность снижения которого соответствует развитию той или иной степени отека) в различных структурах головного мозга при моделировании преходящих ЦВР на фоне действия Л и Т.

Материалы и методы. Исследования проведены на бодрствующих кроликах с предварительно вживленными в структуры коры больших полушарий, таламуса и гипоталамуса платиновыми микроэлектродами. Преходящие ЦВР моделировали путем укачивания животного в антиортостатическом положении (УАОП). PO2 регистрировали полярографическим методом. Внеклеточное сопротивление R1 и внутриклеточное — R2 рассчитывали путем регистрации импеданса приэлектродной зоны головного мозга при 3-х различных частотах электрического тока с последующей математической обработкой данных. Показатели регистрировали в исходном состоянии, а также через 30, 60, 90 и 120 мин после введения препарата и начала воздействия УАОП. Динамику показателей вычисляли в относительных единицах по сравнению с исходной величиной, которую принимали за 100 %. Л и Т вводили внутривенно в дозах соответственно 10 мг/кг и 20 мг/кг непосредственно перед началом УАОП.

Результаты и обсуждение. УАОП в течение 2 часов приводит к понижению напряжения кислорода (PO2) в указанных структурах мозга на 28 – 36 % (к развитию гипоксии), снижению внеклеточного сопротивления (R1) на 52 – 65 % и внутриклеточного сопротивления (R2) на 31 – 65 % (к развитию гипергидратации нервной ткани). Выявлено, что Л и Т достоверно уменьшают степень гипоксии в тканях головного мозга, вызываемые УАОП, что в большей степени выражено у Л в коре мозга, нежели в подкорковых структурах, тогда как Т в большей степени уменьшал гипоксию тканей таламуса и гипоталамуса, чем в коре больших полушарий. Достоверных различий по антигипоксической активности между Л и Т не выявлено. Оба препарата уменьшали развитие как вне-, так и внутриклеточного отека во всех исследованных структурах без существенных различий как по структурам мозга, так и между препаратами.

Таким образом, выявленные антигипоксический и противоотечный эффекты Л и Т, дают основание для дальнейшего изучения церебропротекторной активности антиглутаматных веществ как в эксперименте, так и при лечении ЦВР.

Сравнительный аспект влияния двух фармакологически активных композиций при местном лечение термомеханической травмы

Попова Н. А., Ларионов Л. П.

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, nina-popova-1988@list.ru

Актуальность. Травма — ведущая причина детской смертности, ожоги и травмы стоят на втором месте среди детей до 5 лет. Проблема лечения кожных повреждений у детей привлекает большое внимание специалистов разных профилей. Несмотря на то, что имеется большое количество препаратов, используемых для лечения такого рода повреждений, проблема остается до конца не решенной. Одним из препаратов, вызывающих особый интерес, является хитозан. На сегодня в арсенале врачей имеется большой выбор препаратов, обладающих свойствами регенерантов и репарантов, однако ни одно из них не является универсальным, а их эффект далек от оптимального. Это обусловливает необходимость поиска и разработки новых лекарственных средств — стимуляторов регенераторных и репаративных процессов.

Цель. Изучить в сравнительном аспекте лечебный эффект двух фармакологически активных композиций, содержащих хитозан, при местном курсовом применении на крысах инфантильного возраста.

Материалы и методы. В институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН были созданы фармакологически активные композиции: кремнийхитозансодержащий глицерогидрогель, молочная кислота (КХГМК) и кремнийхитозансодержащий глицерогидрогель, аскорбиновая кислота (КХГАК). Данный состав наносили на термомеханическую травму крысам в ходе эксперимента. Изучение проводили на белых беспородных крысах популяции линии Wistar, инфантильного возраста. Было сформировано 3 группы животных: 10 крыс применение КХГМК, 10 крыс применение КХГАК и 10 крыс контрольной группы.

Результаты. Для оценки фармакологической эффективности указанных мягких лекарственных форм были созданы мо-

дели термомеханической травмы. Ожог создавали на фоне раушнаркоза путем нанесения металлического шпателя (T = 100 – 98 °С, экспозиция 30 с) на подготовленный от шерсти участок кожи (1 × 1 см) правого бока, а механическую травму — путем среза кожи правого бока крыс размером 1,5 × 2 см. Далее первым двум группам крыс проводились аппликации с препаратами, а третьей группе применяли эффект плацебо в течение 14 суток. На фоне применения глицерогидрогелей на термомеханическое повреждение у крыс отмечалось положительное действие со стороны раны, а именно заживление под струпом протекало благоприятно и края раны стягивались быстрее, чем у крыс в контрольной группе. Параллельно с лечебным эффектом оценивалась безопасность применения препаратов.

Выводы. 1. На основании проведенного исследования можно заключить, что новые лекарственные формы являются нетоксичными веществами. 2. Практическая значимость заключается в том, что на основании полученных положительных результатов в эксперименте на животных появится возможность рекомендовать данную композицию для клинических испытаний. 3. Хитозан существенно ускоряет процесс заживления ожоговой и раневой поверхности, создавая благоприятные условия для полноценного восстановления дермального слоя кожи.

5-HT система как потенциальная мишень фармакологической коррекции агрессивности

Попова Н. К., Науменко В. С.

Федеральный Исследовательский Центр Институт Цитологии и Генетики Сибирского Отделения РАН, Новосибирск, naumenko2002@mail.ru

Катастрофическое нарастание агрессивности становится одной из острейших проблем мирового сообщества и привлекает внимание к проблеме создания и использования селективных антиагрессантов. Генетическая компонента предрасположенности к разным видам агрессивного поведения, в том числе к суициду, который рассматривается как самоагрессия (агрессия, направленная на себя), очень высока. Проблемой является и агрессивность, возникающая при ряде психопатологий. Это определяет актуальность поиска методов регуляции и коррекции агрессивного поведения. Будут обсуждены два основных подхода: 1) молекулярно-генетическая коррекция агрессивности, вызванной мутацией контролирующих агрессивное поведение генов, и 2) фармакологическое влияние на агрессивность. Благодаря успехам молекулярной генетики, редактирование генома с целью исправления последствий мутации генов, контролирующих агрессивное поведение, стало реальной, хотя еще достаточно отдаленной перспективой. В свою очередь, накопившиеся знания о нейрохимических механизмах агрессивности значительно расширили возможности современной фармакологии, стимулируя поиск селективных антиагрессантов в медиаторных системах мозга, регулирующих агрессивное поведение. Внимание привлекает серотонергическая (5-HT) система, участие которой в механизмах агрессивного поведения животных и человека не вызывает сомнений. Клинические исследования связывают импульсивность, агрессивность и суицид со сниженной активностью 5-HT системы мозга.

В докладе обсуждаются клинические и экспериментальные данные об участии в регуляции агрессивного поведения 5-HT рецепторов, 5-HT транспортера и основных ферментов метаболизма 5-HT в мозге — триптофангидроксилазы-2 и моноаминоксидазы А.

Широкое поле фармакологических мишеней для потенциальных антиагрессивных препаратов представляют многообразные 5-HT рецепторы (15 типов и подтипов). Показано участие в регуляции агрессивного поведения 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} и 5-HT_{7} рецепторов. Более того, лиганды 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецепторов уже используются как антиагрессанты при нейропсихических расстройствах. В докладе будет обсуждено влияние на агрессивность и перспективы использования как антиагрессантов агонистов и антагонистов разных типов 5-HT рецепторов.

Сделано заключение, что имеется полное основание рассматривать 5-HT систему как перспективный источник для поиска селективных антиагрессантов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16-54-12016.

Роль сквалена в предупреждении развития репродуктивной токсичности цитостатической фармакотерапии

[1]Преображенская Н. С., [1]Бережнова Т. А., [1]Фатеева Н. Ю., [1]Дмитриева Е. В., [2]Мирошниченко Л. А.

[1]*Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, nspre@yandex.ru;*
[2]*Воронежский государственный университет инженерных технологий, Воронеж*

Актуальность. Улучшение состояние репродуктивного здоровья и снижение репродуктивных потерь являются важными задачами современной медицины. Перспективными средствами для предупреждении или минимизации расстройств репродуктивного здоровья, возникающих в результате цитостатической терапии в ходе лечения онкологических заболеваний, являются антиоксиданты и средства, обладающие антирадикальной активностью.

Цель. Изучение защитного влияния антиоксидантной фармакологической композиции, содержащей 15 % сквалена, на репродуктивную систему самцов крыс в эксперименте на модели интоксикации циклофосфамидом (ЦФ).

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 40 белых линейных крысах самцах массой 180 – 200 г, рандомизированных и разделенных на 5 групп. В течение 8 недель 1 раз в неделю всем животным, за исключением контрольной группы, внутрибрюшинно вводили раствор циклофосфамида из расчета 0,06 г/кг массы тела для моделирования поражения репродуктивных органов. Животные контрольной группы (К) получали перорально рафинированное кукурузное масло, животные в опытных группах получали перорально рафинированное кукурузное масло (С1), изучаемую композицию из расчета 0,1 мл на 200 г массы тела (С2), или 1 мл на 200 г массы тела (С3), аскорбиновую кислоту из расчета 1 мл 2,5 % раствора на 200 г массы тела (С4). Животные выводились из эксперимента под эфирным наркозом. Морфологическую оценку состояния сперматогенеза проводили по следующим показателям: индекс сперматогенеза, среднее количество нормальных сперматогониев в каждом канальце; диаметр семенных канальцев и высота герминального эпителия. Результаты исследований подвергали статистической обработке в программе STATISTICA 6.0 с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни. Вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения. Данные выражали в виде $M \pm \delta$. Все эксперименты проводились с соблюдением правил и Международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» европейской конвенции по защите позвоночных животных.

Результаты и их обсуждение. В опытной группе (С1), получавшей циклофосфамид, отмечались снижение аппетита и уменьшение прироста массы тела (5 % за 8 недель), в контрольной группе (К) прирост массы тела составил 52 % с ($p < 0{,}001$). Прирост массы яичек и придатков был максимальным в опытной группе С3 и составлял 1,32 ± 0,06 г и 0,54 ± 0,04 г. Тенденция к нормализации прироста массы яичек и придатков наблюдалась во всех опытных группах, по сравнению с группой С1 (1,2 ± 0,08 г и 0,42 ± 0,05 г). Было установлено достоверно значимое ($p < 0{,}001$) уменьшение диаметра семенных канальцев 223,00 ± 13,09 и высота герминального эпителия 75,60 ± 3,34, по сравнению с показателями контрольной группы (287,10 ± 6,50 и 90,44 ± 4,50 соответственно). Значения этих величин были значительно выше в группе С3 (271,30 ± 10,30 и 84,21 ± 2,11, $p < 0{,}001$). В группе С1 отмечалось уменьшение количества сперматозоидов, многочисленные гистопатологические альтерации, в том числе дегенерация, дезорганизация, многоядерные гигантоклеточные формации. Количество сперматогониев типа А было снижено, в меньшей степени уменьшалось содержание клеток типа В, пахитеновых сперматоцитов, прелептотеновых сперматоцитов и зиготеновых сперматоцитов. Некротизированные сперматогонии в основании трубочки наблюдались у всех крыс, подвергавшихся действию циклофосфамида. В опытных группах количество альтераций было существенно ниже.

Выводы. Наиболее выраженное защитное действие в отношении изученных параметров сперматогенеза продемонстрировала композиция, содержащая сквален, при пероральном введении из расчета 1 мл на 200 г массы тела.

Доклиническое изучение фармакокинетики органических соединений лития

[1]Пронин А. В., [1]Громова О. А., [2]Торшин И. Ю., [1]Гришина Т. Р.

1Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново, doctormchs1978@mail.ru;
[2]Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва

Актуальность. Потенциал неврологических применений препаратов на основе органических солей лития обусловлен, прежде всего, нейропротекторными и нейротрофическими эффектами иона лития и преимущественной компартментализацией лития в головном мозге (в лобной доле и др.).

Цель работы. Исследовать воздействие аскорбата и цитрата лития в дозе 1000 мг/кг на самцах белых крыс линии Вистар.

Методы исследования. В качестве модельного объекта были использованы самцы белых крыс линии Вистар массой 200 – 250 г (n = 54, 9 групп по 6 животных в каждой). Пробы крови и органы отбирали после эвтаназии животных с помощью цервикальной дислокации в 9 временных точках — 0 мин, 45 мин, 1 ч, 1.5 ч, 3 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч. Методом масс-спектрометрии определялись уровни лития в 12 различных биосубстратах. Фармакокинетический анализ. Бескамерный анализ проводился с использованием электронных таблиц Excel, дополненных модулями программного пакета PKSolver [1].

Результаты и обсуждение. Наиболее стабильно аскорбат лития накапливается именно в лобной доле (C_{last} = 40.5 мкг/л). Значение AUC_t для лобной доли составило 2094 мкг/л·ч, для печени — 2031 мкг/л·ч. Литий эффективно накапливался также в сердце (AUC_t = 2123 мкг/л·ч) и в надпочечниках (AUC_t = = 1969 мкг/л·ч). Низкое значение наклона участка финального выведения (L_z) и высокое значение периода полувыведения ($T_{1/2}$) были характерны для всех биосубстратов, особенно для цельной крови (L_z = 0,005 1/ч, T1/2=141 ч), головного мозга, в т.ч. лобной доли (L_z = 0,007 1/ч, $T_{1/2}$ = 210 ч), почек (L_z = 0,004 1/ч, $T_{1/2}$ = 179 ч) и бедренной кости (L_z = 0,002 1/ч, $T_{1/2}$ = 451 ч). Накопление лития в лобной доле и в кости подтверждается наиболее низкими значениями клиренса именно для этих биосубстратов (лобная доля — C_L = 0,017 л/ч; бедренная кость — C_L = 0,011 л/ч).

У цитрата лития время достижения максимума (t_{max}) составило 1 – 1,5 ч для большинства биосубстратов (за исключением аорты, лёгких, селезёнки, надпочечников и бедренной кости, в которых t_{max}=12 ÷ 24 ч). Низкое значение наклона участка финального выведения (L_z) и высокое значение периода полувыведения ($T_{1/2}$) были характерны для всех биосубстратов, особенно для цельной крови (L_z = 0,005 1/ч, $T_{1/2}$ = 146 ч), головного мозга (L_z = 0,001 1/ч, $T_{1/2}$ = 602 ч), почек (L_z = 0,0006 1/ч, $T_{1/2}$ = 1143 ч) и бедренной кости (L_z = 0,0008 1/ч, $T_{1/2}$ = 918 ч). Накопление лития в головном мозге и в кости подтверждается наиболее низкими значениями клиренса именно для этих биосубстратов (головной мозг — C_L = 0,004 л/ч; бедренная кость — C_L = 0,0026 л/ч). Кроме этого, выяснено большее «сродство» лития, поступающего в составе цитрата лития, к тканям головного мозга, аорты, почек и бедренной кости.

Выводы. Полученные в рамках бескамерного анализа значения ФК параметров аскорбата и цитрата лития показывают, что аскорбат и цитрат лития способствуют поддержанию стабильных концентраций иона лития в крови и в головном мозге, что важно для осуществления профилактического и терапевтического потенциала лития.

Литература

1. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. Comput Methods Programs Biomed. 2010 Sep; 99(3): 306 – 14.

Нейропротекторные свойства солей лития в условиях глутаматного стресса

[1]Пронин А. В., [1]Громова О. А., [2]Стельмашук Е. В.

[1]Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново;
[2]ФГБНУ«Научный центр неврологии», Москва

Актуальным и новым научным направлением создания нейропротекторных препаратов является использование низкотоксичных солей лития с органическими анионами. Потенциал неврологических применений препаратов на основе органических солей лития обусловлен, прежде всего, нейропротекторными и нейротрофическими эффектами иона лития и преимущественной компартментализацией лития в головном мозге (в лобной доле и др.) [1].

Цель исследования — сравнение нейропротекторных эффектов хлорида, карбоната, аскорбата и цитрата лития.

Материалы и методы. В работе использовались 7 – 8-суточные культуры, полученные методом ферментно-механической диссоциации клеток мозжечка 7-дневных крыс [2]. Растворы солей лития приготовлялись из сухих безводных солей. Конечные концентрации исследуемых веществ в среде культивирования составили 0,1; 0,2; 0,5; 1 мМ. Схему экспериментов использовали стандартную [3].

Результаты и обсуждение. Влияние карбоната лития на выживаемость КЗН. В соответствии с анализом э.ф.р. методом Колмогорова-Смирнова, добавление карбоната лития только в концентрации 0,5 мМ достоверно повышало выживаемость нейронов в холостом эксперименте (максимальное уклонение D = 0,21, P < 0,01); другие концентрации не приводили к достоверным отличиям в выживаемости. В условиях глутаматного стресса карбонат лития в концентрациях 0,1 – 0,5 мМ не имел достоверного эффекта на выживаемость, а в концентрации 1 мМ, наоборот, приводил к достоверному снижению выживаемости нейронов (в среднем, на 25 %, максимальное уклонение D = 0,52, P < 0,0001). Влияние хлорида лития на выживаемость КЗН. В соответствии с тестом Колмогорова – Смирнова, добавление хлорида лития в концентрации 1 мМ в «холостом» эксперименте достоверно снижало выживаемость нейронов (максимальное уклонение D = 0,32, P < 0,001). В условиях глутаматного стресса хлорид лития в концентрации 1 мМ также приводил к достоверному снижению выживаемости нейронов (в среднем, на 9 %, максимальное уклонение D = 0,24, P < 0,005. Повышение аскорбатом лития выживаемости КЗН. В соответствии с анализом э.ф.р. методом Колмогорова – Смирнова, добавление аскорбата лития в концентрациях 0,5 мМ и 1 мМ несколько снижало выживаемость нейронов в холостом эксперименте (например, для концентрации 1 мМ максимальное уклонение составило D = 0,25, P < 0,03). В условиях глутаматного стресса аскорбат лития в концентрациях 0,2 – 1,0 мМ достоверно и дозозависимо повышал выживаемость КЗН. Наиболее выраженный нейропротекторный эффект наблюдался при концентрации аскорбата в 1 мМ: выживаемость нейронов повышалась, в среднем, на 11 % (максимальное уклонение D = 0,45, P < 0,001). Повышение цитратом лития выживаемости КЗН. В соответствии с анализом э.ф.р. методом Колмогорова – Смирнова, добавление цитрата лития во всем исследованном диапазоне концентраций не изменяло выживаемость нейронов в «холостом» эксперименте (максимальное уклонение D = 0,10, P > 0,05). В условиях глутаматного стресса цитрат лития в концентрациях 0,1 – 1 мМ достоверно повышал выживаемость нейронов, причём наибольший эффект наблюдался при концентрации в 0,2 мМ: выживаемость повышалась, в среднем, на 20 % (максимальное уклонение D = 0,35, P < 0,003).

Выводы. При обработке нейронов в культуре цитратом лития повышалась выживаемость клеток в условиях глутаматного стресса, причем данный эффект практически не наблюдался для неорганических солей лития (карбонат, хлорид) в том же диапазоне концентраций (0,1 – 1,0 мМ). Результаты исследования позволяют предположить, что аскорбат- и цитрат-анионы способствуют более эффективному транспорту ионов лития внутрь нейронов.

Литература

1. Торшин ИЮ, Громова ОА, Майорова ЛА, Волков АЮ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):78 – 83.

2. Андреева Н. А., Стельмашук Е. В., Исаев Н. К. и др. Бюлл. эксперим. биол. мед. 2000; 130 (10):418 – 421.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю., Гоголева И. В. и др. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015; 115 (3): 65 – 72.

Реакция моноаминергических систем новой и старой коры головного мозга на длительное изменение тиреоидного статуса у самцов линии мышей C3H-A

[1]Прошин С. Н., [2]Глушаков Р. И., [3]Бычков Е. Р., [3]Карпова И. В.

[1]*Санкт-Петербургская медицинская академия им. И. М. Мечникова Минздрава России;*
[2]*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России;* [3]*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург*

Актуальность. Нейрохимические процессы в ЦНС тесно взаимосвязаны с гормональной регуляцией. Ряд заболеваний, связанных с нарушением гормональной регуляции, неизбежно затрагивает нейромедиаторные системы мозга и может приводить к психическим расстройствам и нарушению функционирования высшей нервной деятельности.

Цель исследования. Оценить влияние экспериментального гипо- и гипертиреоза на обмен моноаминов в новой коре (неокортексе) и старой коре (гиппокампе) головного мозга самцов инбредной линии мышей C3H-A.

Материалы и методы. Исследование выполнено на половозрелых самцах мышей инбредной линии C3H-A. Перед началом исследования животные были разделены на три экспериментальные группы. На животных первой группы (5 мышей) воспроизведена модель экспериментального гипертиреоза посредством хронического внутрибрюшинного введения L-тироксина в дозе 200 мкг на 100 г веса. На животных второй (гипотиреоидной) группы (6 мышей) воспроизведена модель экспериментального пропилтиоурацилового гипотиреоза путем замены воды в автопоилке на 0,5 %-й раствор пропилтиоурацила. Мыши третьей (эутироидной) группы (10 мышей) не получали препаратов, изменяющих тиреоидный статус, и служили контролем. Экспериментальное воздействие продолжалось 44 недели. По истечении этого срока мышей декапитировали. Из правой и левой половины мозга на льду выделяли гиппокамп и кору больших полушарий. Определяли концентрацию дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов — диоксифенилуксусной (ДОФУК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК). Данные обрабатывали методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием стандартного пакета программ GraphPad Prism 6.0.

Результаты и обсуждение. У эутиреоидных самцов мышей линии C3H-A в исследованных структурах мозга содержание моноаминов и их метаболитов было симметричным. Экспериментальное изменение тиреоидного статуса в коре больших полушарий вызвало достоверное изменение только показателей дофаминергической системы (для ДА $F(5;27) = 2{,}675$ $P = 0{,}0434$, для ДОФУК $F(5;30) = 3{,}399$ $P = 0{,}015$), а в гиппокампе — только показателей серотонинергической системы (для 5-ГТ $F(5;33) = 12{,}67$ $P < 0{,}0001$, для 5-ГИУК $F(5;33) = 6{,}758$ $P = 0{,}0002$). При этом в коре больших полушарий экспериментальный гипертиреоз вызывал достоверное снижение уровня ДА только слева ($P < 0{,}05$) и достоверное снижение ДОФУК только справа ($P < 0{,}05$), в результате — в коре больших полушарий возникала асимметрия с преобладанием содержания ДОФУК с левой стороны ($P < 0{,}01$). Экспериментальный гипотиреоз, напротив, приводил к снижению уровня ДОФУК только в левой коре ($P < 0{,}01$), что, однако, не приводило к появлению асимметрии. Реакции серотонинергической системы гиппокампа на изменения тироидного статуса были симметричны.

Выводы. Экспериментально индуцированный гипер- и гипотиреоз вызывает унилатеральные изменения дофаминергической системы коры больших полушарий головного мозга, при этом у гипертиреоидных мышей возникает левосторонняя асимметрия по содержанию ДОФУК. В гиппокампе соответствующие воздействия приводят к симметричным изменениям параметров серотонинергической системы.

Danio rerio как модель для исследования гормональных и антигормональных средств

Прошин С. Н., Глушаков Р. И., Блаженко А. А.

Санкт-Петербургская медицинская академия им. И. М. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, psnjsn@rambler.ru

Актуальность. Заболевания щитовидной железы относятся к числу наиболее распространенных нарушений эндокринной системы. Нарушения функции щитовидной железы встречаются часто как у детей, так и у взрослых. Для растущего организма особенно велико значение гормонов щитовидной железы, так как они способствуют дифференцировке тканей, энхондральному росту костей, формированию скелета и развитию нервной ткани. Недостаток гормонов в раннем возрасте ведёт к задержке роста, соматическим нарушениям и олигофрении (кретинизму), в более старшем возрасте — к замедлению обмена веществ (микседеме).

Цель. С использованием рыбок вида *Danio rerio* оценить влияние гипо- и типертиреоидного состояния на развитие и выживаемость икринок до появления личинок.

Материалы и методы. Исследование проводилось на рыбках *Danio rerio* природного окраса ($n = 24$). Рыбки содержались в просторных аквариумах при температуре воды при +21 °C раздельно самки ($n = 12$) и самцы ($n = 12$) в течение двух суток при стандартных компонентах грунта, стандартной аэрации и pH воды. Световой день составлял ≈9 часов. Кормили взрослых особей один раз в сутки в 14:00, содержались на стандартном рационе. Далее через двое суток самцов и самок в соотношении 4:3 пересаживали в один аквариум, в котором температура воды составляла +23 °C, а на дне аквариума была расположена стандартная сетка для нереста. Через сутки в утренние часы самки начинали нерест. Через 3 – 4 ч после начала нереста рыбок аккуратно вылавливали из аквариума, сетку осторожно промывали в этом же резервуаре и со дна индивидуально собирали каждую икринку микропипеткой. Далее в лунки по 100 мкл вносили по одной икринке и, соответственно, было сформировано три группы: контроль (18 икринок), пропилтиоурацил (ПТУ) (18 икринок) (0,5 % концентрация субстанции) и L-тироксин (18 икринок) (0,1 % концентрация субстанции). С первых по четвёртые сутки оценивали выживаемость икринок, кровообращение и движение.

Результаты и их обсуждение. В контрольной группе летальность составила 12,5 %, в группе с добавлением L-тироксина — 50 % и в группе с добавлением ПТУ — 25 %. Кроме того, в группе с добавлением L-тироксина были обнаружены аномалии в развитии формы тела и гиперпигментация зоны глаз уже на ранних сроках развития (2-е сутки). Кровообращение и движение, как правило, регистрировалось у всех икринок, которые были живы.

Выводы. Полученные результаты указывают, что отсутствие какого-либо воздействия приводило к минимальным повреждениям икринок. В связи с этим представляет интерес сравнение экспериментальных групп с ПТУ и L-тироксином. По-видимому, как недостаточное, так и избыточное влияние гормонов щитовидной железы оказывает неблагоприятное влияние на состояние и развитие икринок *Danio rerio,* однако, именно гипертиреоидное состояние наиболее драматично сказывается на развитии и выживаемости икринок, что представляет несомненный интерес и требует дальнейшего изучения.

Анализ влияния на бюджет применения биологических препаратов у пациентов со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона

Пядушкина Е. А.

Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва, epyadushkina@mail.ru

Актуальность. В связи с включением препарата ведолизумаб в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов согласно распоряжению Правительства РФ от 23.102017 № 2323-р, производителем зарегистрирована предельная отпускная цена, которая составляет 109 614 руб., что требует проведения анализа влияния на бюджет применения

биологических препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона (БК).

Цель. Определить затраты здравоохранения на лечение взрослых со среднетяжелой или тяжелой активной БК биологическими препаратами (ведолизумабом и различными ингибиторами факторами некроза опухоли альфа (ФНО-α))

Материалы и методы. Проведен анализ влияния на бюджет применения биологических препаратов у пациентов с БК согласно методическим рекомендациям по оценке влияния на бюджет утвержденным приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од. Горизонт исследования составил 3 года. В расчетах использовались зарегистрированные предельные цены лекарственных препаратов из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) с учетом оптовой надбавки и НДС. В ходе работы осуществлен сравнительный анализ базового сценария (без применения ведолизумаба) и альтернативного сценария (с постепенным внедрением ведолизумаба).

Результаты и их обсуждение. В случае использования только оригинального инфликсимаба в результате анализа влияния на бюджет было определено, что при лечении 924 пациентов в первый год, 1 035 пациентов во второй год и 1 160 пациентов в третий год со среднетяжелой или тяжелой активной БК, рассматривая базовый сценарий, общие затраты составят порядка 1 280 513 076,38 руб., 1 434 340 945,94 руб. и 1 607 570 528,78 руб. соответственно, а рассматривая альтернативный сценарий 1 224 927 288,72 руб., 1 273 120 481,70 руб. и 1 339 679 831,75 руб.

При использовании инфликсимаба с равнодолевым распределением между оригинальным препаратом и биосимиляром в результате анализа влияния на бюджет было определено, что при лечении 924 пациентов в первый год, 1 035 пациентов во второй год и 1 160 пациентов в третий год со среднетяжелой или тяжелой активной БК, рассматривая базовый сценарий, общие затраты составят порядка 1 095 806 356,51 руб., 1 227 445 431,80 руб. и 1 375 687 633,71 руб. соответственно, а рассматривая альтернативный сценарий 1 080 520 216,83 руб., 1 162 525 425,05 руб. и 1 252 829 147,42 руб.

Выводы. Таким образом, учитывая использование только оригинального инфликсимаба, применение ведолизумаба у пациентов со среднетяжелой или тяжелой активной БК позволяет сэкономить порядка 55 585 788 руб. в первый год, 161 220 464 руб. во второй год и 267 890 697 руб. в третий год. Показано, что, пролечив 924, 1 035 и 1 160 пациентов в первый, второй и третий года соответственно, увеличение доли ведолизумаба в закупках до 15 %, 32 % и 43 % по сравнению с его отсутствием приведет к экономии затрат бюджета суммарно за три года, равной 484 696 949 руб. или 11,21 %, что обусловлено различиями в стоимости биологических препаратов.

При использовании инфликсимаба с равнодолевым распределением между оригинальным препаратом и биосимиляром, применение ведолизумаба с увеличением его доли в закупках до 15 % в первый год, 32 % — во второй и 43 % -в третий по сравнению с его отсутствием у пациентов со среднетяжелой или тяжелой активной БК позволяет сэкономить порядка 15 286 140 руб., 64 920 007 руб. и 122 858 486 руб. соответственно, что суммарно за три года приведет к экономии затрат бюджета порядка 203 064 633 руб. или 5,49 %, что обусловлено различиями в стоимости биологических препаратов.

Анализ влияния на бюджет применения биологических препаратов у пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом

Пядушкина Е. А.

Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, г. Москва, epyadushkina@mail.ru

Актуальность. В связи с включением препарата ведолизумаб в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов согласно распоряжению Правительства РФ от 23.102017 № 2323-р, производителем зарегистрирована предельная отпускная цена, которая составляет 109 614 руб., что требует проведения анализа влияния на бюджет (АВБ) применения биологических препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК).

Цель. Определить затраты здравоохранения на лечение взрослых пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным ЯК биологическими препаратами (ведолизумабом и различными ингибиторами факторами некроза опухоли альфа (ФНО-α)).

Материалы и методы. Проведен анализ влияния на бюджет применения биологических препаратов у пациентов с ЯК согласно методическим рекомендациям по оценке влияния на бюджет утвержденным приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од. Горизонт исследования составил 3 года. В расчетах использовались зарегистрированные предельные цены лекарственных препаратов из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) с учетом оптовой надбавки и НДС. В ходе работы осуществлен сравнительный анализ базового сценария (без применения ведолизумаба) и альтернативного сценария (с постепенным внедрением ведолизумаба).

Результаты и их обсуждение. В случае использования только оригинального инфликсимаба в результате АВБ было определено, что при лечении 1 135 пациентов в 1-й год, 1 272 пациентов во 2-й год и 1 425 пациентов в 3-й год со среднетяжелым или тяжелым активным ЯК, рассматривая базовый сценарий, общие затраты составят порядка 1 592 982 504,32 руб., 1 785 263 211,89 руб. и 2 000 000 060,5 руб. соответственно, а рассматривая альтернативный сценарий — 1 542 911 179,73 руб., 1 672 964 344,81 руб. и 1 795 683 794,25 руб.

При использовании инфликсимаба с равнодолевым распределением между оригинальным препаратом и биосимиляром в результате анализа влияния на бюджет было определено, что при лечении 1 135 пациентов в первый год, 1 272 пациентов во второй год и 1 425 пациентов в третий год со среднетяжелым или тяжелым активным ЯК, рассматривая базовый сценарий, общие затраты составят порядка 1 361 971 896,01 руб., 1 526 368 503,72 руб. и 1 709 964 715,25 руб. соответственно, а рассматривая альтернативный сценарий — 1 348 202 238,43 руб., 1 476 944 065,77 руб. и 1 621 662 587,1 руб.

Выводы. Таким образом, учитывая использование только оригинального инфликсимаба, применение ведолизумаба у пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным ЯК позволяет сэкономить порядка 50 071 325 руб. в первый год, 112 298 867 руб. во второй год и 204 316 266 руб. в третий год. Показано, что, пролечив 1 135, 1 272 и 1425 пациентов в первый, второй и третий года соответственно, увеличение доли ведолизумаба в закупках до 11 %, 17 % и 28 % по сравнению с его отсутствием приведет к экономии затрат бюджета суммарно за три года, равной 366 686 458 руб. или 6,82 %, что обусловлено различиями в стоимости биологических препаратов.

При использовании инфликсимаба с равнодолевым распределением между оригинальным препаратом и биосимиляром, применение ведолизумаба у пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным ЯК позволяет сэкономить порядка 13 769 658 руб. в первый год, 49 424 438 руб. во второй год и 88 302 128 руб. в третий год. Показано, что, пролечив 1 135, 1 272 и 1425 пациентов в первый, второй и третий года соответственно, увеличение доли ведолизумаба в закупках до 11 %, 17 % и 28 % по сравнению с его отсутствием приведет к экономии затрат бюджета суммарно за три года, равной 151 496 224 руб. или 3,29 %, что обусловлено различиями в стоимости биологических препаратов.

Применение ведолизумаба в лечении язвенного колита с позиции фармакоэкономики

Пядушкина Е. А.

Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва, epyadushkina@mail.ru

Актуальность. Согласно современным зарубежным и российским клиническим рекомендациям одним из генно-инженерных биологических препаратов, рекомендованных для лечения воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит, является ведолизумаб, включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов согласно распоряжению Правительства РФ от 23.102017 № 2323-р. В связи с этим производитель зарегистрировал предельную отпускную цену, которая составляет 109 614 руб., что

влияет на результаты клинико-экономического исследования и требует обновления результатов.

Цель. Обновить данные клинико-экономического анализа применения ведолизумаба у пациентов в возрасте 18 лет и старше со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом, которым ранее не назначались ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α).

Материалы и методы. Проведена адаптация глобальной европейской фармакоэкономической модели Маркова для сравнения применения ведолизумаба с инфликсимабом с позиции системы здравоохранения Российской Федерации. Рассмотрены пациенты с язвенным колитом, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α. В расчетах использовались зарегистрированные предельные цены лекарственных препаратов из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) с учетом оптовой надбавки и НДС. Временной горизонт исследования составил 5 лет, в связи с чем применялся коэффициент дисконтирования равный 5 % и для эффективности, и для затрат.

Результаты и их обсуждение. В ходе клинико-экономического исследования в качестве критерия эффективности был определен показатель QALY (quality-adjusted life year — сохраненный год жизни с учетом ее качества), который составил 2,623 для терапии с использованием ведолизумаба и 2,401 для терапии с применением инфликсимаба. Были рассмотрены группы сравнения с использованием следующих препаратов: 1) ведолизумаб; 2) оригинальный инфликсимаб (100 %); 3) инфликсимаб с равнодолевым распределением между оригинальным препаратом и биоаналогом; 4) биоаналог инфликсимаба (100 %). Общие затраты для этих групп составили 1 759 911,96 руб., 2 546 980,89 руб., 2 064 469,24 руб. и 1 581 957,84 руб. соответственно. Далее проведен анализ «затраты-эффективность», который показал, что ведолизумаб в сравнении с оригинальным инфликсимабом и равнодолевым применением оригинального инфликсимаба и биоаналога характеризуется наименьшим показателем CER (cost-effectiveness ratio), а именно, 670 954 руб./QALY (ведолизумаб), 1 060 800 руб./QALY (оригинальный инфликсимаб) и 859 837 руб./QALY (равнодолевое распределение оригинального препарата и биоаналога). При сравнении с применением биоаналога инфликсимаба ICER в расчете на QALY для ведолизумаба составляет 800 041 руб., что не превышает установленный порог готовности платить.

Выводы. Таким образом, применение ведолизумаба у пациентов с ЯК, которым ранее не назначались ингибиторы ФНО-α, в сравнении с оригинальным инфликсимабом и равнодолевым применением оригинального инфликсимаба и биоаналога является доминирующей технологией, обладая наименьшими затратами и наибольшей эффективностью, а в сравнении с применением биоаналога инфликсимаба — затратно-эффективной технологией.

Изучение актопротекторной активности нового производного диэтиламиноэтанола

Радько С. В., Оковитый С. В.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, stepan.radko@pharminnotech.com

Актуальность. Расширение арсенала препаратов с актопротекторной активностью диктуется необходимостью поддержания оптимального уровня работоспособности при работе в экстремальных условиях, нагрузках высокой интенсивности, для реабилитации после травм опорно-двигательной системы, ЦНС, при заболеваниях сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Целью исследования была оценка актопротекторного действия нового соединения диэтиламиноэтанола с бутандиовой и транс-бутендиовой кислотами (ФДЭС) при курсовом введении на фоне тренирующих нагрузок.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 30 аутбредных мышах-самцах массой 24 ± 2 г, разделенных на 3 группы по 10 животных в каждой: первая (контрольная) получала 0,9 % раствор NaCl (после тренировки), вторая — препарат сравнения этилтиобензимидазола гидрохлорид в дозе 25 мг/кг (сразу после окончания тренировки), третья ФДЭС в дозе 75 мг/кг за 30 минут до начала тренировки. Введение препаратов осуществляли внутрижелудочно.

Тренировки проводили 3 раза в неделю 4 недели с грузом 10 % от массы тела. Критерием окончания тренировки являлось погружение животного с носом под воду при неудачной попытке всплыть более 3-х секунд. Рандомизацию, итоговый тест и оценку последействия через 1 и 2 недели после окончания тренировок проводили с использованием методики вынужденного плавания с грузом 7,5 % от массы тела, соответствующему аэробно-анаэробному уровню нагрузки, оценивая максимальное время плавания как показатель работоспособности. Содержание лактата (ммоль/л) определяли с помощью биохимического анализатора Accutrend Plus (Roche Diagnostics, Германия).

Результаты и их обсуждение. Через 4 недели тренировок в контрольной группе время плавания изменилось незначительно, увеличившись всего в 1,06 раза. В группе животных, получавших ФДЭС, исследуемый показатель увеличился в 1,51 раза относительно исходного и в 1,41 раза относительно соответствующего показателя контрольной группы ($p < 0,05$). В группе, получавшей ФДЭС, через одну и две недели после окончания тренировок, показатель работоспособности остался практически на прежнем уровне, достоверно ($p < 0,05$) превышая исходный в 1,63 и 1,47 раза соответственно и в 1,35 и 1,26 раза показатель контрольной группы. У мышей, получавших этилтиобензимидазола гидрохлорид, после 4-х недель тренировок физическая работоспособность достоверно увеличилась в 1,6 раза, превосходя таковой показатель в контроле в 1,63 раза. При оценке последействия было установлено, время плавания оставалось повышенным через 1 и 2 недели в 1,87 и 2,0 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями и в 1,52 и 1,69 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Максимальное время плавания в группах, получавших ФДЭС или этилтиобензимидазола гидрохлорид достоверно не различалось. По окончании тренировок в контрольной группе было выявлено недостоверное повышение лактата в 1,13 раза. В группе, получавшей ФДЭС, лактат снизился в 1,93 раза ($p < 0,01$) относительно исходных данных и в 2,19 раза по сравнению с контролем ($p < 0,01$). У мышей, получавших препарат сравнения, снижение составило 1,33 раза ($p > 0,05$) относительно исходных значений и 1,74 раза относительно значений контрольной группы ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, установлено, что новое соединение диэтиламиноэтанола с бутандиовой и транс-бутендиовой кислотами обладает актопротекторным действием, сопоставимым с таковым у эталонного актопротектора этилтиобензимидазола гидрохлорида, сохраняющимся на протяжении как минимум 2-х недель после окончания введения фармакологического агента.

Применение методов фармакоэкономического анализа при проведении оценки результатов комплексной терапии синдрома «сухого глаза» при применении иммуномодулятора и антиоксиданта

Разгулин А. С.

Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород, alexey.razgulin@mail.ru

Актуальность. Синдром «сухого глаза» — это многофакторное заболевание глаза с потенциальным повреждением поверхности, которое сопровождается повышением осмолярности слезной пленки и воспалением передней камеры глаза. По современным данным, синдром «сухого глаза» встречается в среднем у 25 – 33 % взрослого населения развитых стран, однако за последние годы частота обнаружения возросла. Терапия синдрома «сухого глаза» требует комплексного подхода вследствие особенностей патогенеза данного заболевания и его клинических проявлений Актуальность этой проблемы в настоящее время неуклонно увеличивается, что обусловлено широкой распространенностью заболевания и существенным влиянием на качество жизни пациента, его трудоспособность и социальную адаптацию.

Цель: провести фармакоэкономический анализ результатов схем комплексной терапии синдрома «сухого глаза» при применении иммуномодулятора и антиоксиданта.

Материалы и методы. Биопробы слезной жидкости и результаты инструментального обследования, полученные от 64 пациентов с синдромом «сухого глаза». При исследовании проводились: биомикроскопия структур глаза; тесты на слезо-

продукцию; лабораторные исследования состава слезной жидкости. Группы, выделенные согласно дизайну исследования: группа сравнения, получающая стандартную терапию (n = 32; 64 глаза), основная (n = 32; 64 глаза), получающая актипол и проактив в сопровождении стандартной терапии, контрольная группа условно-здоровых волонтеров (n = 15; 30 глаз).

Результаты и их обсуждение. действие актипола и проактива в комплексной терапии синдрома «сухого глаза» реализовалось в виде стимулирующего влияния на слезопродукцию и сопровождалось статистически и клинически значимым уменьшением сухости глаз, увеличением количества слезной жидкости в конъюнктивальной полости, повышением стабильности слезной пленки. Указанные изменения происходили параллельно с динамикой клинических симптомов и свидетельствовали о повышении эффективности терапии по сравнению со стандартной схемой. При фармакоэкономических расчетах прямые и непрямые затраты определялись исходя из данных за 2016 – 2017 г. Как показатель эффективности принимались во внимание частота нормализации суммарной слезопродукции при мониторинге через 4 недели. Повышение показателя теста Ширмера 1 наступало достоверно чаще (в 94 % случаев, при $P_{исх} < 0{,}01$) в группе, получающей иммуномодуляторы при межгрупповом различии $P < 0{,}01$. В связи с тем, что указанная схема являлась дорогостоящей необходимо было определить возможность ее широкого применения с учетом затрат. За показатель эффективности терапии была выбрана частота случаев повышения продукции слезной жидкости до статистически сопоставимой величины по сравнению с контрольной группой, так как этот фактор определяет восстановление структур, определяющих слезопродукцию. При подсчете прямых затрат на лечение учитывались стоимость схем комплексной терапии и затраты на диагностические тесты. Затраты на достижение единицы клинически значимого эффекта при синдроме «сухого глаза» под влиянием дополнительного назначения проактива и актипола снижались на 48,5 % по сравнению со стандартной терапией.

Выводы: при проведении фармакоэкономического анализа было выявлено различие между показателями традиционной схемы терапии и исследуемой схемы. Направленность изменения фармакоэкономических показателей (затраты-эффективность) позволила характеризовать действие препаратов основной группы как доминирующую клинико-экономическую альтернативу по отношению к стандартной терапии при синдроме «сухого глаза».

Сравнительный анализ цен на лекарства в городе Казань в 2011 и 2015 годы по методологии Всемирной организации здравоохранения и Международной программы действий для здравоохранения (HAI)

Раззакова Ч. М., Зиганшина Л. Е.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, НОЦ доказательной медицины Кокрейн Россия, Казань, chinara345@mail.ru

Актуальность. Доступность лекарственных средств определяет состоятельность государственной политики в сфере лекарственного обеспечения населения. В целях сдерживания роста цен на лекарства в 2009 – 2010 гг. правительством Российской Федерации были приняты постановления по регулирования цен и установлен контроль над их исполнением. Также была принята Федеральная целевая программа «Развития фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» для защиты внутреннего рыка.

Целью нашего исследования было проведение сравнительного анализа цен на лекарства в 2011 и 2015 гг. в городе Казань для оценки эффективности государственных мер по обеспечению доступности лекарственных средств.

Материалы и методы. Сбор и обработку данных проводили по методологии ВОЗ/HAI, разработанной Международной организацией «Международная программа действий для здравоохранения» (Health Action International, HAI) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Для сравнения цен использовали международные справочные цены организации «Науки управления для здравоохранения» (MSH — Management Sciences for health), которая анализирует и предоставляет закупочные цены, полученные от некоммерческих поставщиков и из отчетов государственных тендеров. В 2011 г. в государственных и частных аптеках Казани впервые изучили наличие и цены 30 лекарств, входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). В 2015 г. провели повторный анализ. Цены регистрировали для оригинального бренда (ОБ) и его генерика по наименьшей цене (ГНЦ). Анализ проводили путем вычисления медианы частного от деления местных цен на международную референтную цену — МОЦР.

Результаты. Цены на лекарства снизились относительно референтных цен от 2011 к 2015 г. В государственном секторе МОЦР оригинальных препаратов снизилась в 3 раза (МОЦР = = 8,96 [3, 1 – 11, 38] — 2011 г. и МОЦР = 2,79 [1, 88 – 6, 58] — 2015 г.). Цены на ГНЦ снизились примерно в 2 раза в 2015 г. в сравнении с 2011г. (МОЦР : 2,28 [1.59 – 3, 32] и 1,43 [0, 93 – 2, 43], соотвественно). В частных аптеках цены на лекарства были выше, чем в государственных, но в них также отмечалось снижение цен на лекарста. МОЦР за 2011 г. составила: 9,12 [3, 62 – 11, 8] — для ОБ и 3,39 [2,04 – 5, 26] — для ГНЦ. Цены на ОБ и ГНЦ, обнаруженных в частном секторе, снизились в целом в 1,5 – 3 раза по сравнению с 2011 г. (в 2015 г. МОЦР был равен 2,83 [1, 99 – 8, 49] — ОБ и 2,06 [1, 48 – 2, 91] — ГНЦ).

Выводы. В государственном секторе экономическая доступность лекарств, входящих в перечень ЖНВЛП, была выше, чем в частном секторе. Государственные меры по регулированию цен на лекарства способствовали снижению розничных цен на препараты из перечня ЖНВЛП в 1,5 – 3 раза в 2015 г. по сравнению с 2011 г.

К 90-летию профессора В. Н. Саляева: ярославская школа фармакологов

Раков А. А., Хохлов А. Л., Стовичек В. Г., Акулова Н. Ю.

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль.

Кафедра фармакологии начала работу в первые дни создания Ярославского государственного медицинского института. В1943 г. в Ярославле начал работу эвакуированный из Белоруссии медицинский институт, сформированный на базе Минского и Витебского медицинских институтов. В первое время кафедрой заведовал провизор А. М. Аранзон, а ассистентами работали провизоры Н. Ф. Андронникова, К. Ф. Цикина, В. А. Зосин. Основоположником кафедры является К. С. Шадурский, который за период 1945 – 1952 г.г. создал методическую и экспериментальную основу учебного процесса, разработал перспективный план научного поиска и подготовки научно-педагогических кадров.

В Ярославле он завершил и защитил докторскую диссертацию по фармакологии синтетической левовращающей камфоры. На кафедре под его руководством были выполнены фундаментальные исследования по фармакологии аналептиков и наркотических средств, сердечных гликозидов, токсикологии диоксанов, нитрилов, фосфорорганических соединений. Его ученики — профессора В. Н. Саляев, И. В. Комиссаров, М. В. Кораблёв, А. А. Столярчук, В. Н. Ильина, Ю. А. Ильинский, Р. И. Потехина долгое время возглавляли кафедры и отделы в учебных и научных учреждениях страны. После отъезда К. С. Шадурского в Москву кафедру в течение года возглавлял В. А. Кисленков, а затем с 1953 по 1957 — А. М. Русаков. С 1957 по 1986 год кафедрой заведовал В. Н. Саляев. Постоянно совершенствуя материальную базу кафедры, учебно-методический и научный процесс, являясь в течение многих лет сначала деканом лечебного факультета, а затем — проректором по научной работе, В. Н. Саляев активно привлекал к научной работе сотрудников ВУЗа. Под его руководством были подготовлены профессора Л. В. Митина, Н. С. Титов, С. Е. Александров, В. Н. Завадский, доценты В. В. Попков, А. С. Мухо, Е. Е. Арбузов, В. Г. Стовичек, Н. О. Бажанов, ассистенты кандидаты медицинских наук Н. А. Трубников, А. М. Косенко; практические врачи С. Д. Замошников, Н. Ф. Капралова, А. А. Верзин, Л. В. Быков, В. Н. Бурцев. Впервые на кафедре стали углубленно изучаться фармакологические свойства фосфорорганических соединений — пирофоса и фосфакола. В. Н. Саляевым совместно с ведущими фармакологами Ленинграда и с участием сотрудников кафедры фармакологии ЯГМИ были изданы два

учебника по фармакологии для студентов педиатрических факультетов медицинских вузов, практикумы по фармакологии для студентов медицинских институтов, монография «Эпилептическая болезнь». За время работы на кафедре профессором Саляевым было подготовлено 3 доктора и 23 кандидата медицинских наук. В 50 – 60-е годы в Ярославле мощное развитие получила нефтехимическая промышленность. С этого времени значительная доля научных исследований сотрудников кафедры фармакологии ЯГМИ посвящена промышленной токсикологии. В 1964 году ассистент кафедры Б. Б. Шугаев возглавил отраслевую токсикологическую лабораторию Миннефтехимпрома СССР. В течение 13 лет Б. Б. Шугаев работал в составе рабочей группы по безопасности труда в химической промышленности Совета Экономической взаимопомощи (СЭВ). С 1986 по 1993 год кафедрой фармакологии заведовала профессор Л. В. Митина. Лидия Владимировна окончила Казанский медицинский институт и аспирантуру во 2-м Московском медицинском институте им. Н. И. Пирогова. Профессор Митина подготовила 5 кандидатов медицинских наук (В. Н. Федоров, А. А. Раков (зав. кафедрой фармакологии), Н. А. Смирнов, М. Н. Захарова, А. Л. Хохлов (зав. кафедрой клинической фармакологии), которые в настоящее время работают в ЯГМУ. С 1993 по 2004 год кафедрой фармакологии заведовал профессор В. В. Попков. С 2004 по 2009 год кафедру фармакологии возглавлял профессор В. Н. Фёдоров. Основными научными направлениями кафедры в то время были: фармакология адаптогенов, сердечно-сосудистых средств, а также поиск и исследование новых лекарственных средств совместно с сотрудниками института биологии Коми НЦ УрО РАН и Ярославского технического университета. С 2009 года кафедрой заведует профессор А. А. Раков. Основные направления научных исследований: фармакология олигопептидов и адаптогенов; фармакология, клиническая фармакология и фармакоэкономика средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему; исследование токсичности и фармакологической активности продуктов химического синтеза. В 1994 г. Начала работу кафедра клинической фармакологии. С 2005 года в составе кафедры выделен курс института последипломного образования (заведующий курсом профессор В. В. Якусевич). Первым заведующим кафедрой был профессор Н. О. Бажанов. С 1999 года кафедру возглавляет профессор А. Л. Хохлов. Научные работы ведутся по направлениям — фармакогенетика, фармакокинетика, фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, гемореология, кардиология, пульмонология, ревматология. Развивается сотрудничество по разработке новых лекарственных препаратов на базе Центра трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова (зам. директора по науке — А. Л. Хохлов). На кафедре подготовлено 7 докторов и 40 кандидатов медицинских наук, опубликовано более 1000 научных и 30 учебно-методических работ, 10 монографий, получено 5 патентов на изобретения. При тесном взаимодействии с практическим здравоохранением создана служба клинической фармакологии Ярославской области. А. Л. Хохлов является главным клиническим фармакологом центрального федерального округа, зам. председателя Совета по этике Минздрава России. Сотрудники кафедры являются членами редколлегий 10 рецензируемых журналов, в том числе журнала Европейского общества клинических фармакологов и терапевтов «Clinical Therapeutics». При активном участии кафедры издаётся федеральный рецензируемый журнал «Медицинская этика».

Роль отдельных компонентов цитофлавина в реализации его антидепрессивного действия

Рассохина Л. М., Файзуллин Р. М., Шевцова С. Г.

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, rlmpharm@yandex.ru

Актуальность. Янтарная кислота обладает плейотропными эффектами, что обусловливает широкое клиническое применение препаратов на ее основе. Одним из таких препаратов является цитофлавин, фармакологическое действие которого реализуется как сочетанный эффект его компонентов (меглумина натрия сукцината, никотинамида, инозина и рибофлавина). Использование скуцинатсодержащих препаратов зачастую приводит не только к коррекции проявлений основного заболевания, но и к уменьшению симптомов коморбидной депрессии. Это позволяет предположить, что препараты янтарной кислоты обладают антидепрессивным действием.

Цель. Целью работы явилось изучение антидепрессивной активности цитофлавина и его отдельных компонентов у интактных животных и при моделировании аллоксанового диабета.

Материалы и методы. Исследование было проведено на мышах обоего пола, массой 18 – 25 граммов. Об антидепрессивной активности препаратов судили по их влиянию на суммарную длительность периодов иммобильности в 6-минутном тесте подвешивания за хвост по Steru. Расчетный эквивалент средней терапевтической дозы (ЭСТД) цитофлавина для мышей составил 1,3 мл/кг. Отдельные компоненты цитофлавина вводили внутрибрюшинно в дозировках, эквивалентных их содержанию в составе изученной дозы цитофлавина. Экспериментальный СД моделировали путем однократного подкожного введения аллоксана моногидрата в дозе 245 мг/кг.

Результаты и их обсуждение. Однократное введение отдельных компонентов цитофлавина интактным мышам показало их разнонаправленное влияние на показатели теста Steru. Выявлено наличие антидепрессивной активности у меглумина натрия сукцината и инозина, которые достоверно сокращали время иммобильности мышей при подвешивании за хвост соответственно в 1,6 и 1,3 раза. В то же время никотинамид и рибофлавин, напротив, увеличивали суммарную длительность периодов иммобильности. Цитофлавин оказывал антидепрессивное действие, выраженность которого уступала соответствующим эффектам меглумина натрия сукцината и инозина.

Принципиально иная картина наблюдалась при введении цитофлавина и его компонентов в острый период аллоксанового диабета у мышей. Однократное введение цитофлавина и его отдельных компонентов (меглумина натрия сукцината, никотинамида, рибофлавина и инозина) мышам с аллоксановым диабетом не оказало существенного влияния в тесте подвешивания за хвост. В отличие от однократного введения цитофлавина, его семикратное и 14-кратное применение достоверно корригировало длительность «поведения отчаяния». Анализ эффективности компонентов цитофлавина в отношении коррекции расстройств поведения в острый период аллоксанового диабета продемонстрировал, что действие этого комбинированного препарата прежде всего связано с наличием в его составе меглумина натрия сукцината. Максимальное проявление антидепрессивного эффекта меглумина натрия сукцината при аллоксановом диабете у мышей отмечено при его двухнедельном введении. Относительно короткое (7-и дневное) курсовое введение никотинамида при аллоксановом диабете вызывало развитие тимоаналептического эффекта, а более продолжительное (14-дневное) сопровождалось формированием толерантности к антидепрессивному действию этого препарата. Рибофлавин проявлял антидепрессивное действие только при 14-и дневном режиме введения. Курсовое применение инозина не влияло на результаты теста Steru у мышей с аллоксановым диабетом. Полученные результаты позволяют рассматривать цитофлавин в качестве перспективного средства коррекции депрессивных нарушений при сахарном диабете.

Выводы. Антидепрессивное действие комбинированного препарата цитофлавина связано с наличием в его составе меглумина натрия сукцината.

Поиск биологически активных веществ из экстракта сафлора, обладающих антимикробной и противогрибковой активностью

[1]Рахимов К. Д., [2]Тургумбаева А. А., [2]Устенова Г. О., [2]Сатарбай С. С., [1]Абуова Ж. Б.

[1]Казахский медицинский университет непрерывного образования, Алматы, kdrakhimov@inbox.ru;
[2]Казахский Национальный Медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, aknurik_88@mail.ru

Актуальность. Сегодня растения являются одним из важнейших источников получения лекарственных препаратов (ЛП), используемых в различных областях медицинской практики. Это объяснятся тем, что растительные препараты имеют широкий спектр фармакологической активности и как правило, не вызывают побочных действий при рациональном применении.

Целью данного исследования являлось изучение антибактериальной и противогрибковой активности предоставленных экстрактов и определение их минимальных бактерицидных концентраций в отношении музейных штаммов микроорганизмов.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования являлись образцы CO_2 — экстрактов, полученные из цветков сафлора (*Carthamus tinctorius L.*), собранных в фазу цветения. Определение антимикробной активности экстрактов проводилось двумя методами (серийных разведений и диско-диффузионный). Диско-диффузионный метод осуществлялся путем аппликации дисков, обработанных исследуемым препаратом, на чашки Петри, с помощью стерильного пинцета на расстоянии 15 – 20 мм от края чашки и друг от друга. Учет результатов ДДМ осуществлялся подсчетом диаметра зон задержки/подавления роста с точностью до 1 мм. Исследуемыми образцами являлись CO_2-экстракты № 1 и № 2. Образец № 1 представлял собой маслянистую жидкость прозрачного цвета. Образец № 2 представлял собой ярко-оранжевую жидкость. По причине отсутствия данных по концентрации активного вещества, базовым раствором считалась исходная концентрация. Был проведен метод серийного разведения. В качестве тестовых микроорганизмов были использованы следующие группы штаммов: 1. для исследования антибактериальной активности: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P (музейный чувствительный штамм); *Staphylococcus aureus* ATCC BAA-39; *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228; *Escherichia coli* ATCC BAA-196. 2. для исследования противогрибковой активности: *Candida albicans* ATCC 10231 (музейный чувствительный штамм).

Результаты и их обсуждение. Исследуемый образец № 1 проявляет предполагаемую бактерицидную активность в отношении чувствительного штамма *S. aureus* ATCC 6538-P в разведении 1:128, а также фунгицидную активность в отношении *C. albicans* ATCC 10231 в разведении 1:1 (МБК на данном разведении). Исследуемый образец № 2 проявляет бактерицидную активность в отношении чувствительных и резистентных штаммов. Так, в отношении мультирезистентного штамма *S. aureus* ATCC BAA-39 образец № 2 активен в разведении 1:4, в отношении чувствительного золотистого стафилококка *S. aureus* ATCC 6538-P — в отношении 1:128, в отношении эпидермального стафилококка *S. epidermidis* ATCC 12228 — в разведении 1:2, а в отношении кишечной палочки *E. coli* ATCC BAA-196 — 1:4. Образец № 2 оказался не активен в отношении грибов рода *Candida*.

Вывод. Тестируемые образцы проявляют предполагаемую биологическую активность в отношении условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*. Полученные результаты антимикробной и фунгицидной активности экстракта сафлора свидетельствуют о перспективе его дальнейшего изучения и применения в качестве активной субстанции для разработки глазной мази, применяемой в офтальмологической практике.

Фармакоэкономические подходы в лечении и наблюдении сахарного диабета 2 типа

Рахимов К. Д. Акшалова А. Т. Темиргалиева Э. М. Жалгасбай Ж. Ж.

Казахский медицинский университет непрерывного образования, Алматы, zhadyra.com@mail.ru

Сахарный диабет — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. В данном анализе исследуются метаболические факторы сахарного диабета для улучшения качества жизни пациентов и уменьшения осложнений заболевания.

Цель — определить фармакоэкономическую эффективность лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от нелекарственных затрат и изменения образа жизни пациентов.

Материалы и методы. В условиях обычной работы при огромном количестве клинических показателей и образа жизни пациентов, вопрос минимизации лекарственных средств полностью не решен. В качестве эффективности лечения данного заболевания может играть огромную роль не только лекарственные средства, и изменение образа жизни пациентов. Такой подход значительно уменьшает объем работы при проведении клинико-экономического анализа и позволяет оценить финансовые затраты, и риски при оказании медицинской помощи. Проведено проспективное фармакоэкономическое исследование лечения 100 взрослых пациентов в возрасте 50 – 65 лет, все пациенты получали одинаковую терапию по СД (сахарный диабет) 2типа (метформин 1000) — 1b.

Результаты анализа. Избыточная масса тела (1A) — 65 %, низкая физическая активность (1A) — 50 %, курение (1A) — 40 %, злоупотребление алкоголем (1A) — 10 %, определение гликолизированного гемоглобина (1A) — 80 %. Доля пациентов, с которыми за последние 6 месяцев проведена беседа о вреде курения, соблюдении диеты, ограничения потребляемой соли и т.д (1b) — 50 %, доля пациентов, направленных на обучение в школе СД после установления диагноза (1b) — 45 %, доля пациентов, которым при первичном обращении назначено обязательное лабораторное исследование (1B) — 80 %, доля пациентов, которым не менее 1 раза за последние 6 месяцев назначено обязательное лабораторное исследование (1B) — 80 %, доля пациентов консультированных эндокринологом (1B) — 80 %, доля пациентов, которым не менее 1 раза в 12 мес. проведено обязательное функциональное исследование: ЭКГ (1C) — 20 %, доля пациентов, которым была проведена суммарная оценка риска сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE при первичном обращении (NICE) (1C) — 20 %.

После проведен самоанализ наблюдавшего участкового врача и исправлены пробелы работ. Этот же анализ повторно проводился через 6 месяцев: наблюдались незначительные улучшения показателей, что показывало на эффективность проводимой работы. Избыточная масса тела — 35 %. Низкая физическая активность — 10 %. Курение — 40 %. Злоупотребление алкоголем — 10 %. Доля пациентов, с которыми за последние 6 месяцев проведена беседа о вреде курения, соблюдении диеты, ограничения потребляемой соли и т.д. – 100 %. Доля пациентов, направленных на обучение в школе СД после установления диагноза — 95 %. Доля пациентов, которым при первичном обращении назначено обязательное лабораторное исследование — 95 %. Доля пациентов, которым не менее 1 раза за последние 6 мес назначено обязательное лабораторное исследование — 95 %. Доля пациентов консультированных эндокринологом — 95 %. Доля пациентов, которым не менее 1 раза в 12 мес. проведено обязательное функциональное исследование: ЭКГ — 95 %. Доля пациентов, которым была проведена суммарная оценка риска сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE при первичном обращении — 95 %.

Выводы. Результаты анализа, проводимые в течение определенного периода времени (1 раз в месяц, квартал, год и т.д.), увеличивают эффективность будущей работы. Руководство по клинической практике было разработано в соответствии с широким планом методологического руководства здравоохранения с целью систематического сбора научных данных и разработки рекомендаций с использованием методологии GRADE (Оценка рекомендаций, разработка и оценка).

Перспективы российской инновационной фармацевтики после окончания острой фазы глобального экономического кризиса

Редкозубов С. В.

St. Joseph University in Tanzania, redkoz3@mail.ru

Два стратегических направления развития отрасли уже наметились. Первое будет связано с адаптацией разработки и применения новых препаратов на основе /-омик-технологий, вплоть до персонализированных разработок. Второе — более детальное изучение эффектов уже внедренных препаратов в рамках Фармаконадзора и разработка улучшенных гомологов, лишенных нежелательных эффектов. Однако не только нормативную, но и научно-методическую базу обоих направлений еще только предстоит создать, основательно переработав действующий нормативный корпус по регламентации до/клинических испытаний. Проблема заключается в том, что в ситуации перехода Глобального экономического кризиса в фазу глубокого спада сама возможность существования инновационной фармацевтики сомнительна. Россия уже претерпела значительную часть спада и поэтому находится в более выигрышной позиции относительно прочих регионов, где спад в реальном секторе еще не спровоцировал разрушение наукоемких отраслей. Но

возобновление инновационных разработок станет возможным только после прекращения спада и достижения «дна», т.е. уравновешивания рентабельности реального сектора массовым спросом. Острая фаза кризиса будет выражаться либо дефляционным шоком, когда рост издержек производства, включая затраты на инновационные разработки, превышает рост покупательной способности населения; либо инфляционным шоком, когда денежная эмиссия компенсирует затраты производителя, но обесценивает покупательную способность потребителей. Как видно, вопрос контроля над массовым спросом станет краеугольным камнем экономической базы посткризисной фарминдустрии в будущем. В условиях экономического шока никакое развитие наукоемких отраслей невозможно, но даже после его окончания для запуска нового уклада потребуется подробно операционализированная инвестиционно-исследовательская программа, гарантирующая окупаемость затрат на инновации реальным спросом населения. На наш взгляд любая программа возрождения инновационной фармацевтики в рамках посткризисной зоны российского экономического влияния реалистична, если она подразумевает выполнение следующих семи фундаментальных условий:

1. Аккумуляция не менее 500 млн. реальных потребителей, для чего необходимо облегчить процедуру вхождения в зону российского экономического влияния всем странам, пожелающим это сделать.
2. Учреждение инвестиционного межгосударственного банка для кредитования инноваций отрасли единой региональной валютой.
3. Огосударствление отрасли: от научных разработок до оптовой торговли. Присутствие частной инициативы возможно лишь в рознице и мелком опте. В противном случае инвестиционные средства будут превращаться в частную прибыль и выводиться из отрасли.
4. Учреждение единого межгосударственного органа по стандартизации и контролю за исполнением требований по до/клиническому испытанию препаратов, он же — единый заказчик всех инновационных разработок.
5. Включение в российскую зону влияния Японии и/или Кореи в качестве высокотехнологичной приборостроительной и станкостроительной базы в обмен на доступ к общему рынку.
6. Инвентаризация существующей научно-исследовательской базы и кадрового потенциала отрасли в рамках всех вовлеченных стран. Создание распределенной сети научно-экспериментальных лабораторий с максимальным уровнем разделения труда, предназначенных для решения предельно узкоспециализированных исследовательских задач.
7. Введение режима секретности на всех этапах разработки инноваций.

Не противомикробные свойства антисептика анолита нейтрального

Резников К. М., Сабитова Е. Б., Фуфлыгина М. Н., Коноваленко И. В.

Воронежский государственный медицинский университет, Воронеж, VRKMF@ yandex.ru

Анолит нейтральный — это необычный антисептический препарат, т.к. представляет собой фрагменты молекул воды, почти полностью лишённые электронов. Именно его электроноакцепторные свойства обеспечивают противомикробное, противовирусное и противогрибковое действие и объясняют отсутствие специфического рецептора. Он действует, как химический окислитель может изменять свойства структурных и ферментных белков, что может вызывать эффекты, возникновение которых нельзя объяснить противомикробным действием.

Цель: установить возможные изменения в организме не связанные с противомикробным действием при введения анолита нейтрального (№ рег. удостоверения ЛС-0021150).

Материалы и методы. Исследования проведены на 232 кроликах-самцах породы шиншилла массой 2,5 – 3,5 кг, 242 белых беспородных крысах массой 180 – 220 г., 244 белых мышах массой 20 – 22 г. В работе использовали нейтральный анолит (ОВП — плюс 700 – 750 мВ и pH = 6,8 – 7,2. У кроликов моделировали анафилактический шок, кровопотерю, варфарин-, гепарин- и викасолиндуцированную коагулопатии, анализировали показатели электрокардиограмм, системы РАСК. Исследовалось местное кровоостанавливающее действие анолита при венозно-капиллярном и капиллярно-паренхиматозном кровотечении. Психотропные эффекты изучали с использованием методик «Вращающийся стержень», «Бегущая дорожка», «УРПИ», «Экстраполяционное избавление», «Открытое поле». Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием *t*-критерия Стьюдента, непараметрического критерия Манна – Уитни, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты и обсуждение. При внутривенном введении анолита установлена его эффективность при анафилактическом шоке, что сопровождается улучшением электрокардиографических и морфологических показателей.

При введении анолита внутрь при недозированном и дозированном введении (1мл/кг массы, 3 раза в сутки в течение 14 суток) происходит изменение показателей АЧТВ, МНО, тромбинового времени и количества фибриногена, что свидетельствует об активации свертывающей системы крови, усиливается агрегационная активность тромбоцитов, происходит уменьшение фибринолитической активности на 7 и 14 сутки, однако на 30 сутки большинство показателей не отличаются от контроля. Время и объём кровотечения на 7-е сутки уменьшаются. При введении анолита на фоне вызванных коагулопатий выявлено, что он обладает витамин К-подобным эффектом, что подтверждается кровоостанавливающим действием.

При введении лабораторным животным анолита различными путями миорелаксирующий эффект отсутствует, но происходит улучшение координации движений, а при его применении в течение 3-х суток значительно увеличивается мышечная выносливость на «Бегущей дорожке». При однократном внутрибрюшинном и длительном 30 суточном введении анолита внутрь на основании показателей методики УРПИ, «Экстраполяционное избавление», не установлено изменений в формировании и воспроизведении памятного следа, а результаты исследований по методике «Открытое поле» свидетельствуют об анксиоседативном эффекте.

Введение анолита при моделировании нормобарической, гемической и гипобарической гипоксии увеличивает продолжительность жизни лабораторных животных, а при хемоиндуцированном эпилептогенезе происходит снижение продолжительности судорог.

Таким образом, анолит нейтральный, являясь акцептором электронов, оказывает антиаанофилактический, витамин-К подобный, кровоостанавливающий, антигипоксический, анксиоседативный эффекты.

Протеинкиназа СК2 как регулятор триады Jun-p53-NFkB в условиях окислительного стресса и апоптоза

Рейхардт Б. А., Сапронов Н. С.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, reichardt@mail.ru

В ИЭМ была синтезирована группа соединений, 1-алкил-4,5(N-метилкарбамоил)имидазолов, включающая ингибиторы и активаторы многофункциональной протеинкиназы СК2. Прототип этих соединений, препарат этимизол относится к группе ноотропов. Ноотропы, как известно, облегчают нормальное обучение, улучшают память у старых животных, в той или иной степени обладают свойствами адаптогенов и антигипоксантов, и защищают развивающийся мозг в условиях пренатальной патологии. Эти модели были использованы для изучения нейропротекторного потенциала модуляторов СК2. Установлено, что при старении у беспородных крыс активность СК2 снижается; тогда как стимуляторы СК2 вызывают дополнительный прирост активности СК2 и транскрипции РНК в ядрах нейронов и гиппокампа, а так же улучшают память у старых животных в тестах УРПИ и УРАИ. При исследовании консолидирующего влияния модуляторов СК2 на процесс адаптации к высокогорной гипоксии установлено, что не только активатор, но и ингибитор СК2 повышают выживаемость животных в повторных тестах с острой гипоксией. Отдельно исследовали способность модуляторов СК2 противодействовать генотоксическому стрессу, который индуцировали у крыс-эмбрионов внутриамниотическим введением хлоридина. Стимулируя замену оснований (T → U), хлоридин активирует процессы эксцизиональной репарации и способствует фрагментации ДНК. Неожиданным оказалось, что в условиях генотоксического

стресса ингибитор СК2 оказывал защитное действие, а стимулятор СК2 повышал повреждающее действие хлоридина. Примечательно, что эти три модели объединяет окислительный стресс, который является важнейшей причиной старения мозга и возрастных когнитивных дефицитов; определяет выживаемость животных при гипоксии; а в условиях осложненного эмбриогенеза служит фактором повреждения ДНК, стимулирующим эмбриональную гибель и отдаленные когнитивные дефициты.

К настоящему времени известны основные компоненты клеточной системы, отвечающей за процесс выживания, и их антагонисты — стимулирующие пролиферацию и дифференцировку, неизбежно приводящие к клеточной смерти в неблагоприятных условиях. К таким системам относят противоапоптозный каскад NFkB и каскад стресс/митоген-активируемых киназ МАРК, регулирующий активность c-Jun. Выживание или гибель клетки зависит от баланса этих двух систем, третейским судьей в котором выступает белок p53.

СК2 тесно интегрирует со всеми компонентами этой системы, адаптируя ее работу к клеточной ситуации. СК2 контролирует окислительно-восстановительные модификации NFkB и p53 путем фосфорилирования редокс-фактора Ref1. СК2 активирует верхние эшелоны МАРК (Raf и Mos), является upstream-киназой Jnk, и киназой Jun. С другой стороны, СК2 (вместе с киназой IkB) стимулирует деградацию ингибитора NFkB (IkB), способствуя накоплению NFkB, и наряду с РКА, является киназой NFkB. В свою очередь, NFkB противодействует апоптозу путем супресси эффектов МАРК-Jun, и индукции антиапоптозных и антиоксидантных генов. В покое p53 связан с убиквитин-лигазой Mdm2, и фактором HIF1. СК2 контролирует активность этого комплекса, способствуя деградации Mdm2, снижая ДНК-связывающую способность p53, и повышая трансактивирующие свойства HIF1. Ядерные формы СК2 тесно связаны с метаболизмом ДНК, СК2-зависимыми ферментами являются ДНК-лигаза и ДНК-топоизомераза II, осуществляющие микро и макро манипуляции с ДНК в процессе митоза и репарации ДНК. Сигналы окислительного стресса вызывают СК2-зависимую остановку транскрипции, и мобилизацию скаффолда MDC, стимулирующего сборку комплекса MRN при HR, или скаффолда XRCC4 при NHEJ ДНК. Приведенные данные позволяют рассматривать СК2 как мощный защитный фактор, и свидетельствуют о перспективности фармакологического таргетинга СК2 в условиях окислительного стресса и апоптоза.

Седация дексмедетомидином обеспечивает устранение повышенного рвотного рефлекса у стоматологических пациентов

Решетников А. П., Касаткин А. А., Копылов М. В.

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, ООО «Стоматологическая клиника РеСто», Ижевск, ant-kadatkin@yandex.ru

Повышенный рвотный рефлекс является проблемой для эффективного проведения любых стоматологических манипуляций у 8 % пациентов. Одним из эффективных способов профилактики его развития является фармакологическая седация. К известным седативным средствам, устраняющих повышенный рвотный рефлекс относятся пропофол и мидазолам. В последние годы в качестве седативного средства в клинической практике, в том числе, и в стоматологии, стали применять дексмедетомидин. В то же время в современной литературе и в инструкции по применению данного препарата отсутствует информация о влиянии дексмедетомидина на пациентов с повышенным рвотным рефлексом.

Цель исследования — определение влияния внутривенной седации дексмедетомидином на выраженность рвотного рефлекса у стоматологических пациентов.

Материалы и методы. Проведены клинические наблюдения за 6 стоматологическими пациентами с выраженным рвотным рефлексом (III-IV, Gagging Severity Index, GSI). Выбор дексмедетомидина для седации пациентов был обусловлен необходимостью сохранения контакта с пациентом во время оперативного лечения, а также наличием у него симпатолитического эффекта. Эффективность подавления повышенного рвотного рефлекса оценивали с помощью специального клинического индекса (Gagging Prevention Index, GPI). Глубина седации оценивалась с помощью шкалы Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).

Результаты и обсуждение. В ходе клинических наблюдений установлено, что у всех пациентов (n = 6) при глубине седации RASS II (умеренная седация) повышенный рвотный рефлекс был контролируем пациентам и не мешал работе хирурга (GPI I). При легкой седации (RASS I) показатель GPI сохранился на прежнем уровне у 4 пациентов. У 2 пациентов был эпизодически регистрировался рвотный рефлекс, что соответствовало показателю GPI I. При этом препятствий для продолжения хирургического лечения не возникло. Восстановление пациентов после седации (RASS 0) сопровождалось восстановлением повышенного рвотного рефлекса у всех пациентов до исходных значений GSI.

Вывод. Использование дексмедетомидина для седации стоматологических пациентов с повышенным рвотным рефлексом может быть альтернативой другим фармакологическим средствам. Полученные данные требуют дополнительных клинических исследований.

Новые возможности в преодолении кардиоваскулярных рисков у больных сахарным диабетом 2 типа

Решетько О. В.

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Актуальность. Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа в последнее десятилетие увеличилась в два раза и в настоящее время приняла характер неинфекционной эпидемии. Больные данным заболеванием представляют собой группу высокого сердечно-сосудистого риска, а при сочетании СД 2 типа с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, другими заболеваниями атеросклеротического происхождения — группу очень высокого риска. Выбор сахароснижающих препаратов для данной когорты пациентов чрезвычайно сложен. Еще несколько десятилетий назад было достоверно доказано, что часть лекарственных средств, применяемых для лечения СД 2 типа увеличивают летальность больных от сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования: проанализировать современные тенденции терапии в преодолении кардиоваскулярных рисков у больных СД 2 типа.

Материалы и методы. Поиск проводился в электронной базе данных Medline (PubMed) с использованием ключевых слов: «diabetes mellitus», «hypoglycemic agent/drug», «drug use», «cardiovascular safety», «cardiovascular risk». В анализ включали результаты исследований, опубликованных на английском языке в период с января 2003 по декабрь 2017 гг.

Результаты. Проанализированы результаты 58 киничских исследований. В связи с тем, что некоторые группы сахароснижающих препаратов увеличивают риск развития сердечно-сосудистых событий и кардиоваскулярной смерти в декабре 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) приняло директиву, требующую обязательное проведение кинических исследований кардиоваскулярной безопасности всех новых сахароснижающих препаратов. При этом в каждое исследование должно включаться в том числе не менее 1000 пациентов высокого риска (пожилых, лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и т.п.), а продолжительность лечения и наблюдения должна быть не менее двух лет. В январе 2016 г. Европейское медицинское агентство опубликовало рекомендации по проведению клинических исследований сахароснижающих препаратов. В них особо подчеркивается, что пациенты, принимающие участие в клинических исследованиях, должны полностью соответствовать популяции больных в реальной клинической практике, т.е иметь сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. Указанное может позволить сделать адекватные выводы о влиянии сахароснижащих препаратов на макроваскулярные события при СД. Согласно результатам опубликованных клинических исследований, препаратом первой линии для лечения больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми рисками является метформин, который улучшает прогноз. При этом ряд препаратов инсулинов ухудшает прогноз. Инсулин гларгин имеет доказанную кардиоваскулярную безопасность. Произ-

водные сульфонилмочевины (за исключением гликлазида), ингибиторы альфа-гликозидазы, меглитиниды не рекомендуются пациентам с высоким риском, из-за потенциальной опасности в плане сердечно-сосудистых событий. На основании результатов недавно законченных клинических исследований к препаратам первой линии у больных СД 2 типа при высоком кардиоваскулярном риске отнесены селективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (эмпаглифлозин) и аналог глюкагонподобного пептида (лираглутид). Эти препараты уменьшают риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная безопасность доказана для аллоглиптина, канаглифлозина, ликсисенатида. Под действием саксаглиптина и ситаглиптина увеличивается риск развития хронической сердечной недостаточности.

Выводы. Влияние сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом, п-видимому, не является группоспецифичным эффектом и не связано с интенсивностью их гипогликемизирующего действия. Выведение на фармацевтический рынок каждого нового представителя из любой группы сахароснижающих средств требует проведения обязательного исследования его влияния на сердечно-сосудистую безопасность.

Роль воспаления в механизме иммунологической толерантности при опухолях и ее фармакологическая коррекция

Роговский В. С.

Российский национальный исследовательский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, qwer555mail.ru

Актуальность. Опухолевые заболевания являются одним из основных факторов смертности, их частота неуклонно возрастает. При опухолях наблюдается иммунологическая толерантность к опухолевым антигенам, предотвращающая их иммунное отторжение. Таким образом, актуально изучение механизмов данной толерантности, а также ее фармакологическая коррекция.

Обсуждение. Сохранение гомеостаза требует ликвидации патогенных факторов в процессе иммуновоспалительной реакции, а также своевременное прекращение воспалительного процесса (разрешение воспаления). В случае не прекращающегося стимула воспаление может перейти в хроническую форму, ассоциированную с иммуносупрессией. Возникшая иммуносупрессия еще больше препятствует устранению стимула, изначально вызвавшего воспалительный процесс, формируя порочный круг хронического воспаления. Хроническое воспаление является важным фактором патогенеза различных заболеваний, в особенности опухолей. Ассоциация хронического воспаления с опухолевым процессом известна уже долгое время.

Предположительно, важнейшее значение в этом процессе имеет формирование иммунологической толерантности, запускаемое не завершающимся иммуновоспалительным ответом. Многие медиаторы воспаления при хроническом воздействии опосредуют иммуносупрессию, что облегчает развитие опухолей.

Несмотря на то, что особенности данных процессов не до конца изучены, показана возможность эффективной фармакологической коррекции опухоль-ассоциированной иммуносупрессии. С этой целью применяются различные соединения, влияющие на ключевые сигнальные пути развития иммуновоспалительного процесса. К группам таких соединений относятся, в частности, чекпоинт-ингибиторы (например, антитела к CTLA-4 — цитотоксическому Т-лимфоцит связанному антигену и PD-1 — рецептору программируемой клеточной смерти), ингибиторы некоторых факторов транскрипции (таких как NF-κB — транскрипционный фактор κB, STAT — сигнальный белок и активатор транскрипции семейства STAT), нестероидные противовоспалительные препараты, а также различные флавоноиды, блокирующие целый ряд факторов иммуновоспалительной реакции.

В настоящее время одной из наиболее эффективных групп являются чекпоинт-ингибиторы, однако, они вызывают тяжелые аутоиммунные побочные эффекты. Перспективным является комплексное применение различных природных соединений, таких как флавоноиды. Эти соединения воздействуют сразу на множество мишеней иммуновоспалительного ответа, при этом являясь малотоксичными. Таким образом, существуют предпосылки эффективного фармакологического воздействия на процессы иммуновоспалительной регуляции с целью индукции противоопухолевого иммунного ответа.

Фармакокинетические параметры нового анальгетика, производного тетрагидрохинолина, на органном уровне

Рожнова Д. В., Автина Т. В., Куликов А. Л., Покровский М. В., Бесхмельницына Е. А.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, daria.goncharova93@mail.ru

Актуальность. Современная медицина занимается достаточно обширным спектром вопросов. Одним из наиболее актуальных, является исследования в области поиска новых лекарственных средств. На сегодняшний день в распоряжении врачей для купирования болевого синдрома, имеется 2 основные группы лекарственных препаратов: наркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства. Препараты этих групп обладают большим количеством побочных эффектов, что значительно ограничивает их применение. В связи с вышеизложенным изложенным, есть потребность в поиске и разработке новых анальгетических препаратов.

Цель. Исследовать на органном уровне фармакокинетические параметры нового анальгетика, производного тетрагидрохинолина.

Материалы и методы. Изучено впервые синтезирование соединение ZC02-0012, обладающее выраженным обезболивающим действием, в основе которого лежит тетрагидрохинолин. Механизм анальгетического действия ZC02-0012 основывается на антагонировании TRPA1 ионных каналов. Изучение фармакокинетических параметров производилось методом Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (УФ) детектированием. Для осуществления метода ВЭЖХ использовались приборы: «UltiMate 3000» фирмы ThermoScientific, США, УФ-детектор — DAD 3000 с системой диодной матрицы, колонка — с сорбентом ZorbaxSBC84,6 × 150 мм с размером частиц 3,5 мкм. Оригинальный анальгетик вводили кроликам однократно в концентрации 10 мг/кг внутрижелудочно. Пробы отбирались до введения соединения, через 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 минут после введения (сердце, селезенка, мышцы, печень, почки, головной мозг, легкие). Из каждого анализируемого органа по определенной методики готовили гомогенизат. Затем к каждому гомогенезату поэтапно прибавляли стандартный раствор, сульфат меди, ацетонитрил. С помощью ультразвука, заморозки, центрифугирования проводили экстракцию, полученную вытяжку анализировали.

Результаты и их обсуждение. Изучаемое соединение было обнаружено во всех анализируемых органах. В наибольших концентрациях ZC02-0012 проникал в почки (тканевая доступность (f_t = 399,4), легкие (f_t = 332,0), печень (f_t = 216,9). Для данных органов характерен высокий кажущийся коэффициент распределения (Kd): легкие (K_d = 117,4), печень (K_d = 183,8), почки (K_d = 207,3). Время достижения ($T_{мах}$) максимальной концентрации ($C_{мах}$) во всех исследуемых органах не превышало 30 минут от начала введения. Для сердца, мозга и селезенки характерны близкие $C_{мах}$ и f_t (50 – 90), а также схожесть профиля фармакокинетических кривых распределения анализируемого соединения. В наименьших количествах ZC02-0012 проникал в мышцы, f_t которых составила 32. Во всех изучаемых органах среднее время пребывания препарата (MRT_t) ZC02-0012 зафиксировано в рамках 90 – 140 минут. Наибольшие значения MRT_t характерны для почек селезёнки и лёгких.

Выводы. Новый анальгетик, производное тетрагидрохинолина, был обнаружен во всех анализируемых органах, исследуемое соединение быстро распределяется в органах кролика ($T_{мах}$ не превышало 30 минут); наибольшие показатели $C_{мах}$, f_t, K_d были характерны для почек, печени и легких.

Индивидуальная чувствительность к препаратам метаболического ряда у пациентов со стабильной стенокардией напряжения

[1]Ромащенко О. В., [3]Горбач Т. В., [1]Румбешт В. В., [1]Снегин Э. А., [2,1]Алфёров П. К., [2,1]Грищенко Н. Д., [2]Стаценко Л. В., [2,1]Горбунова Н. С., [4]Грищенко А. А

[1]*Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород;*
[2]*Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород;*
[3]*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина;*
[4]*Белгородская центральная районная больница, с. Стрелецкое, Россия, Romashenko@bsu.edu.ru*

Актуальность. Актуальность настоящего исследования обусловлена неоднозначной эффективностью препаратов метаболического ряда, используемых в качестве кардиоцитопротекторов в комплексной терапии ишемической болезни.

Цель. Определить индивидуальную чувствительность пациентов со стабильной стенокардией напряжения к триметазидину как к одному из рекомендованных кардиоцитопротекторов в лечении данной категории больных по данным исследования митохондрий в тестах *in vitro*.

Материалы и методы. Проводили рандомизированное открытое контролируемое исследование 90 пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения I-III функционального класса (63 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 37 до 81 года. Программа исследования включала в себя исследование концентрации кортизола (К), цАМФ, инсулина (И), цГМФ в сыворотке крови, эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS) в лизате эритроцитов методом иммуноферментного анализа; исследование концентрации АТФ и АДФ в сыворотке крови и эритроцитах, уровня 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах с помощью стандартных спектрофотометрических методов; степень повреждённости ДНК лейкоцитов крови оценивали методом ДНК-комет, активность митохондрий лейкоцитов крови — методом конфокальной микроскопии. Индивидуальную реактивность митохондрий на введение препаратов метаболического ряда оценивали в пробах *in vitro* по разработанному нами способу (Патент РФ № 2578436, 2016). Проводили статистическую обработку полученных данных.

Результаты и их обсуждение. Обнаружили два варианта индивидуального реагирования митохондрий пациентов с ИБС на введение триметазидина в виде их активации (у 48 % пациентов) либо угнетения (у 52 % больных). Условиями активации митохондрий явились: низкое соотношение К/И (0,27 ± 0,07) и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови (2,25 ± 2,25), высокий уровень eNOS (1481,01 ± 524,65 пг/мл), низкая активность митохондрий (флюоресценция 267,99/249,20 (181,10; 338,90) усл.ед.), наличие признаков гипоэргоза при достаточном количестве энергетических субстратов (АДФ эритроцитов 315,29 ± 4,96 мкмоль/л), небольшая степень тканевой гипоксии по уровню 2,3ДФГ эритроцитов (6,08 ± 0,13 мкмоль/мл), небольшая повреждённость ДНК в исходном статусе (количество повреждённых клеток 2,40 ± 1,28 %, индекс ДНК-комет 0,03/0,06 (0,00; 0,49)). Условиями угнетения митохондрий под влиянием триметазидина явились: высокое соотношение К/И (0,96 ± 0,23, $p < 0,05$) и цАМФ/цГМФ (12,89 ± 5,21, $p > 0,05$) в сыворотке крови, низкий уровень eNOS (393,14 ± 107,67 пг/мл, $p > 0,05$), исходно высокая активность митохондрий (флюоресценция 463,56/437,00 (367,25; 517,65) усл.ед., $p < 0,001$) при отсутствии признаков гипоэргоза с истощением запасов энергетических субстратов (АДФ эритроцитов 300,55 ± 4,06 мкмоль/л, $p < 0,05$), выраженная тканевая гипоксия по данным 2,3ДФГ эритроцитов (6,64 ± 0,13 мкмоль/мл, $p < 0,01$), высокая степень повреждённости ДНК в исходном статусе (количество повреждённых клеток 9,75 ± 2,62 %, $p < 0,05$; индекс ДНК-комет 0,14/0,14 (0,03; 0,43), $p < 0,05$).

Выводы. 1. Наблюдается неодинаковая чувствительность больных ИБС к триметазидину по данным тестирования препарата *in vitro*. 2. При назначении триметазидина в комплексном лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения следует учитывать индивидуальную чувствительность пациентов к данному лекарственному препарату.

Изучение особенностей распространения волны возбуждения по эпикарду предсердий крыс со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией

[2]Рощевская И. М., [1]Цорин И. Б., [2]Смирнова С. Л., [1]Столярук В. Н., [1]Вититнова М. Б., [1]Колик Л. Г., [1]Крыжановский С. А.

[1]*Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова, Москва;*
[2]*Коми научный центр Уральского отделения РАН, Сыктывкар, Республика Коми, compcard@mail.ru*

За последние годы летальность от алкогольной кардиомиопатии (АКМП) как среди мужчин, так и женщин постоянно растет [В. Я. Гервальд с соавт., 2016]. Внезапная сердечная смерть диагностируется у 30 – 40 % пациентов, страдающих АКМП [Е. И. Чазов, 2013]. При этом по мере нарастания тяжести сердечной недостаточности риск внезапной сердечной смерти у алкоголиков прогрессивно увеличивается [M. Roerecke, et al., 2013]. По данным Росстата, число умерших от инфаркта миокарда (ИМ) в возрасте от 18 до 60 лет в 2014 году составило 14 532, а от алкогольной кардиомиопатии — 15 501 человек [М. В. Авксентьева с соавт., 2016]. Среди лиц трудоспособного возраста смертность от АКМП выше, чем от ИМ у мужчин в 1,8 раза, у женщин — в 7 раз [М. В. Авксентьева с соавт., 2016]. Ранее нами при разработке трансляционной модели АКМП у крыс показано, что у животных, систематически потреблявших 10 % этанол (5,0 – 6,5 г/кг/сутки) в течение 24 недель, резко снижается электрическая стабильность кардиомиоцитов [Крыжановский С. А. с соавт., 2015]. При изучении особенностей деполяризации предсердий у крыс со сформировавшейся АМКП было показано, что электрическая нестабильность кардиомиоцитов предсердий во многом связана с формированием в области лакун легочных вен аномального очага деполяризации [L. G. Kolik, et al., 2017].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей распространения волны возбуждения по эпикарду различных отделов правого и левого предсердий у крыс со сформировавшейся АКМП.

Материалы и методы. Последовательность деполяризации предсердий исследована методом синхронной многоканальной кардиоэлектрохронотопографии: на эпикард обоих предсердий накладывали многоканальные поверхностные электроды для синхронной регистрации 32 униполярных эпикардиальных электрограмм. Общая длительность деполяризации субэпикарда предсердий у крыс контрольной группы составляет 12,0 ± 4,0 мс. У крыс с АКМП время возникновения аномальной деполяризации в области лакун легочных вен и длительность деполяризации субэпикарда предсердий разнится, что позволило разделить животных по риску возникновения фибрилляции предсердий на 3 группы: 1-я — аномальная деполяризация в области лакун легочных вен возникает одновременно с деполяризацией синоатриального узла, а длительность деполяризации субэпикарда приблизительно на 30 % короче, чем у интактных крыс, соответственно 8 ± 2,4 и 12,0 ± 4,0 мс; риск возникновения фибрилляции предсердий максимально высок; 2-я — аномальная деполяризация в области лакун легочных вен возникает с задержкой с 6,0 ± 2,0 мс от времени деполяризации синоатриального узла, а длительность деполяризации субэпикарда приблизительно соответствует таковой у интактных крыс, соответственно 11,0 ± 4,0 и 12,0 ± 4,0 мс; риск возникновения фибрилляции предсердий относительно невысок; 3-я — аномальная деполяризация в области лакун легочных вен возникает с задержкой с 6,0 ± 2,0 мс от времени деполяризации синоатриального узла, а длительность деполяризации субэпикарда несколько выше, чем у интактных крыс, соответственно 14,0 ± 1,8 и 12,0 ± 4,0 мс; риск возникновения фибрилляции предсердий достаточно высок.

Роль и влияние генетических факторов на эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии, их отражение в инструкции по медицинскому применению

Румянцев Н. А., Грапов Д. О.

ФГБУ «НЦ ЭСМП» МЗ РФ, Москва

На сегодняшний день к проводимой фармакотерапии предъявляются весьма высокие требования с точки зрения повышения эффективности безопасности проводимой терапии, снижения числа возможных побочных эффектов, а также оптимизации связанных с этих затрат. Однако, в ряде случаев выраженность терапевтического эффекта и как следствие эффективность и безопасность на фоне применения одного и того же лекарственного препарата может сильно варьировать у различных пациентов, что часто связано с влиянием генетического полиморфизма на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов, что приводит к изменению фармакологического ответа. Данные генетические факторы, как правило, представляют собой полиморфные участки генов, продукты которых, так или иначе, участвуют в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов [Сычев Д. А., 2011]. К ним относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации лекарственных препаратов, а также молекулы-транспортеры, влияющие на процессы всасывания, распределения и выведение лекарственных препаратов.

В ЕС и США активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных препаратов, в частности изоферментов цитохрома Р-450, ферментов II фазы биотрансформации и транспортеров ЛС) [Сычев Д. А., 2011], а также алгоритмов их применения в клинической практике.

Так, например, при применении хорошо известного препарата варфарин у части пациентов возникают огромные трудности в достижении целевого диапазона МНО. Для индивидуального подбора поддерживающей дозы варфарина разработаны алгоритмы персонализированного подхода к подбору поддерживающей дозы варфарина с учетом генетического полиморфизма изофермента CYP2C9 и VKORC1. Применение данной методики позволяет сократить сроки госпитализации пациентов, повысить эффективность и безопасность проводимой терапии варфарина (повысить показатель «время нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона»), а также с точностью более 90 % предугадать поддерживающую дозу варфарина, необходимую дозу варфарина еще на начальном этапе подбора дозы. Применение данных алгоритмов особенно перспективно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном, дорогостоящих лекарственных препаратов. Однако, в реальной клинической практике данная методика применяется крайне редко, что связано с низкой информированностью врачей о возможностях и показаниях к применению фармакогенетического тестирования, а также отсутствием информации по коррекции дозы препарата в зависимости от выявленного полиморфизмы в инструкции по медицинскому применению, что требует постоянного участия врача-клинического фармаколога в процессе лечения каждого пациента, у которого применялась данная методика.

Перспективы использования метаболической терапии для лечения нарушений адаптации у новорожденных с перинатальной патологией

Савирова Т. Ю., Дубищев А. В., Додонова Н. А., Зайцева Е. Н., Самокрутова О. В., Мунина И. И.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, 89033041491t@gmail.com

Актуальность. В последние годы наметились тенденции к увеличению рождаемости и снижению показателей младенческой и неонатальной смертности, однако общая заболеваемость новорожденных и детей первого года жизни остается высокой. Большинство заболеваний у детей характеризуется нейросоматическими нарушениями, реализацией внутриутробного инфицирования, неонатальными желтухами, синдромом дизадаптации сердечно-сосудистой системы (ССС). Изменения энергетического метаболизма клеток головного мозга, кардиомиоцитов, гепатоцитов у детей первых месяцев жизни, перенесших хроническую антенатальную и острую интранатальную гипоксию, приводит к нарушению адаптации.

Цель. Определение клинической эффективности метаболической терапии препаратом «Корилип-Нео», содержащим липоевую кислоту, кокарбоксилазу и рибофлавин, и препаратом L-карнитина «Элькар» у доношенных новорожденных в условиях амбулаторно-поликлинического отделения.

Методы. Были сформированы группы сравнения. 1-я группа: 30 доношенных новорожденных в восстановительном периоде перинатальной патологии центральной нервной системы (ЦНС), с синдромом дизадаптации ССС в виде нарушения процессов реполяризации желудочков, изменения автоматизма и проводимости. 2-я группа: 40 доношенных новорожденных в восстановительном периоде перинатальной патологии ЦНС и пролонгированной неонатальной желтухой. В каждой группе были сформированы 1 и 2 подгруппы наблюдения с сопоставимой патологией и анамнестическими данными. Препарат «Корилип-Нео» назначался детям первых подгрупп двумя курсами по 10 дней с интервалом 20 дней, препарат «Элькар» — дети вторых подгрупп получали 30 дней. Детям проводилась динамическая оценка массо-ростовых показателей, общеклинических анализов крови, мочи, показателей билирубинового обмена, повторная нейросонография (НСГ), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ).

Результаты и их обсуждение. Изменение клинического состояния детей 1 и 2 групп в сравнительном аспекте выявило положительную динамику показателей их физического развития, регрессию симптомов перинатального поражения ЦНС. При этом назначение препарата «Элькар» вызывало купирование синдромов вегето-висцеральных дисфункций и общего угнетения. При применении препарата «Корилип-Нео» отмечалась положительная динамика у детей с синдромом двигательных нарушений. Клинические данные подтверждались результатами НСГ. Отмечалось интенсивное снижение уровня билирубина и сокращение продолжительности неонатальной желтухи на 4,3 дня у детей получавших «Корилип-Нео». Полиферментный комплекс, содержащий липоевую кислоту, кокарбоксилазу и рибофлавин способствует нормализации энергетического обмена в клетках за счет активации цикла ди- и трикарбоновых кислот и повышения активности митохондриальных флавопротеидов. Анализ инструментальных исследований у детей 1 группы с синдромом дизадаптации ССС после курса лечения свидетельствовал об эффективности терапии препаратом L-карнитина у 86,6 % детей и 73,3 % детей, получавших «Корилип-Нео». Высокая эффективность L-карнитина связана с его участием в катаболизме липидов с образованием большого количества аденозинтрифосфата (АТФ), влиянием на внутриклеточный гомеостаз кофермента А с образованием свободного коэнзима А, и способностью выводить из организма в виде ацилкарнитина соединения, обладающие мембранотоксическим и ингибирующим активность ферментов действием.

Выводы. Дифференцированное назначение препаратов метаболической терапии способствует оптимально быстрой коррекции функциональных нарушений у новорожденных.

Синтез глициновых аналогов димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2

Сазонова Н. М., Тарасюк А. В., Некрашевич А. Л., Шумский А. Н., Ребеко А. Г., Звягинцев А. А., Антипов П. И.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, saz-nellya@mail.ru

Актуальность. Ранее в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова на основе структуры β-изгиба 4-й петли NGF создан димерный дипептидный миметик ГК-2 (гексаметилендиамид *бис*-(*N*-моносукцинил-*L*-глутамил-*L*-лизина). ГК-2, как и NGF, вызывал активацию специфических рецепторов TrkA, но, в отличие от последнего, селективно активировал лишь PI3K/Akt пострецепторный сигнальный путь, вовлеченный в нейропротекцию. ГК-2 проявлял нейропротекторную активность в экспериментах *in vitro* в интервале концентраций 10^{-5} – 10^{-9} М и *in vivo* в дозах 0,05 – 5 мг/кг ip. ГК-2 был активен в экспериментальных моделях болезней Альцгеймера и Паркинсона, а также острой и хронической ишемии головного мозга у крыс. В настоящий момент завершен полный цикл доклинических и фармацевтических исследований ГК-2 в качестве потенциального нейропротекторного препарата. Для дальнейшего изучения ме-

ханизма его действия необходимо исследование структурно-функциональных отношений в ряду его аналогов.

Целью работы является синтез глициновых аналогов ГК-2 для изучения роли боковых радикалов отдельных аминокислотных остатков в проявлении дипептидом ГК-2 нейропротекторного эффекта.

Материалы и методы. Сконструированы аналоги ГК-2 – ГК-2(Gly1) (замена остатка Glu на Gly) и ГК-2(Gly2) (замена остатка Lys на Gly). Пептиды получали методом классического пептидного синтеза в растворе путем наращивания пептидной цепи с *C*-конца с использованием Z/Boc-стратегии защитных групп. Для подтверждения структуры использовали метод ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР (Bruker FOURIER 300 HD). Для контроля протекания реакций и хроматографической гомогенности использовали метод ОФ ВЭЖХ (хроматографическая система Wellchrom 2001 KNAUER).

Результаты и их обсуждение. Синтез пептидов ГК-2(Gly1) и ГК-2(Gly2) проводили в 10 и 9 стадий с общими выходами 45 и 35 % соответственно. Активированные *N*-оксисукцинимидные эфиры защищенных лизина и глутаминовой кислоты синтезировали из коммерчески доступных Z-*L*-Lys(Boc)-OH и Z-*L*-Glu(tBu)-OH с использованием *N*-оксисукцинимида в присутствии ДЦГК в ЭА с выходом 93 – 95 %. Активированный эфир *Z*-Gly-OSu получали в две стадии из глицина, вначале вводя Z-защиту с помощью Z-Cl по Шоттен-Бауману, а затем Z-Gly-OH обрабатывали *N*-оксисукцинимидом и ДЦГК в ЭА. При синтезе ГК-2(Gly1) Z-*L*-Lys(Boc)-OSu конденсировали с гексаметилендиамином в ДМФА, получая с выходом 93 % (Z-*L*-Lys(Boc)-NH-)$_2$(CH$_2$)$_6$, который гидрогенолизом превращали в (H-*L*-Lys(Boc)-NH-)$_2$(CH$_2$)$_6$. Последний конденсировали с Z-Gly-OSu в ДМФА в соответствующий бис-дипептид (Z-Gly-*L*-Lys(Boc)-NH-)$_2$(CH$_2$)$_6$ и затем Z-защиту снимали каталитическим гидрогенолизом. Путем дальнейшего ацилирования янтарным ангидридом в ДМФА получали с выходом 92 % (HOOC(CH$_2$)$_2$CO-Gly-*L*-Lys(Boc)-NH-)$_2$(CH$_2$)$_6$, ацидолиз которого трифторуксусной кислотой (ТФУ) в CH$_2$Cl$_2$ приводил к дитрифторацетату HOOC(CH$_2$)$_2$CO-Gly-*L*-Lys-NH-)$_2$(CH$_2$)$_6$, который после 5-ти кратного переупаривания с 10 %-ной AcOH и лиофилизации из 2 %-ного водного раствора давал ГК-2(Gly1). В синтезе ГК-2(Gly2) Z-Gly-OSu конденсация с гексаметилендиамином в ДМФА, приводила к бис-продукту с выходом 84 %, который после каталитического гидрогенолиза в суспензии с метанолом конденсировали с Z-*L*-Glu(tBu)-OSu в ДМФА. Бис-дипептид (Z-*L*-Glu(tBu)-Gly-NH)$_2$(CH$_2$)$_6$ подвергали каталитическому гидрогенолизу, а затем ацилированию янтарным ангидридом в ДМФА. Ацидолиз (HOOC(CH$_2$)$_2$CO-*L*-Glu(tBu)-Gly-NH-)$_2$(CH$_2$)$_6$ ТФУ в CH$_2$Cl$_2$ и 3-х кратная лиофилизация из 2 % водного раствора приводила к целевому продукту ГК-2(Gly2). Структуры были подтверждены методом ^{1}H- и ^{13}C- ЯМР-спектроскопии, гомогенность — данными ТСХ и ОФ ВЭЖХ.

Выводы. Таким образом, синтезированы глицинсодержащие аналоги ГК-2 для изучения роли боковых радикалов отдельных аминокислотных остатков в проявлении дипептидом ГК-2 нейропротекторного эффекта.

Антиагрегантная активность N-гидроксибензоил производных урацила и тимина

Салазникова О. А., Брель А. К., Кучерявенко А. Ф., Сиротенко В. С., Попов С. С., Лисина С. В.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, olga.salaznikowa@yandex.ru

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать первое место среди всех причин смертности. Наиболее часто в основе сердечно-сосудистых осложнений лежит атеротромбоз, который ведет к таким осложнениям, как инфаркт миокарда и инсульт. Установление ведущей роли тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе атеротромбоза делает поиск и изучение новых, более эффективных ингибиторов агрегации тромбоцитов весьма актуальным.

Цель. Исследование антиагрегантной активности в ряду N-гидроксибензоил производных урацила и тимина на модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro*.

Материалы и методы. N-гидроксибензоил производные урацила и тимина были синтезированы на кафедре химии Волгоградского государственного медицинского университета под руководством проф. Бреля А. К. Исследованные соединения представляют собой N_1 или N_1, N_3 — замещенные производные (R = гидроксибензоил, метоксибензоил, ацетоксибензоил) урацила (R_1 = H) или тимина (R_1 = CH_3). Влияние 18 N-гидроксибензоил производных урацила и тимина на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов *in vitro* изучали по методу Born G. в модификации Габбасова В. А. (1989) на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов (Биола, Россия) с использованием плазмы крови кроликов. Исследуемые вещества в концентрации 100 мкМ добавляли в кювету агрегометра за 5 минут до внесения индуктора агрегации тромбоцитов АДФ («Reanal» Венгрия) в конечной концентрации 5 мкМ. В качестве препарата сравнения использовалась ацетилсалициловая кислота (Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., Лтд, Китай). Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения MicrosoftExcel 2007, а также программы GraphPadPrism 5.0 с использованием критерия попарного сравнения Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. Проведенные эксперименты позволили установить наличие антиагрегационного действия у исследуемых соединений. 5 соединений данной группы более чем на 20 % достоверно ингибировали функциональную активность тромбоцитов по сравнению с контрольными значениями. При этом одно соединение превосходило по антиагрегантной активности ацетилсалициловую кислоту, а 4 вещества по антитромбоцитарной активности были равнозначны препарату сравнения. Остальные 13 соединений уступали по активности ацетилсалициловой кислоте.

Выводы. На модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro* среди 18-ти N-гидроксибензоил производных урацила и тимина, изученных в концентрации 100 мкМ, найдено одно производное урацила (1,3-бис(2-гидроксибензоил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион), превосходящее по антиагрегантной активности ацетилсалициловую кислоту.

Фармакологическая коррекция возрастных изменений операторской деятельности с помощью препаратов полиненасыщенных жирных кислот класса ω-3

Саленко Ю. А.

ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, salenkoua@gmail.com

Актуальность. Проблема продления профессиональной пригодности специалистов операторского профиля продолжает оставаться актуальной. Возрастное изменение качества операторской деятельности (ОД) у лиц старше 40 лет связано, в большей степени, с ухудшением когнитивных функций (внимания и памяти) и обусловлено, главным образом, снижением церебрального энергетического обмена. Задача фармакологической коррекции возрастного ухудшения ОД в определенной степени может быть решена с помощью лекарственных препаратов или биологически активных веществ, улучшающих церебральную микроциркуляцию, нормализующих липидный обмен и модулирующих активность центральных адренергических систем. С позиций лекарственной безопасности представляется целесообразным использовать препараты полиненасыщенных жирных кислот класса ω-3 (ПНЖК ω-3), которые не относятся к ксенобиотикам и являются для организма человека естественными субстратами энергетического и пластического обменов.

Целью работы явилось исследование эффективности применения препаратов ПНЖК ω-3, содержащих эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты, для фармакологической коррекции возрастных изменений ОД.

Материалы и методы. В плацебо контролируемом исследовании проведена оценка влияния 30-ти дневного приема препаратов ПНЖК ω-3 — эйконола (Э) и рыбьего жира (Рж) в суточной дозе 8 г на психофизиологические показатели модельной ОД у 25 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 37 до 55 лет (средний возраст 45,4 ± 2,9 лет). Исследовали также влияние этих препаратов на ЭЭГ, психоэмоциональный статус, липидный обмен, показатели гемостаза, гемодинамику и активность симпатоадреналовой системы.

Результаты. Установлено, что Э и Рж оказывали, в целом, сходное влияние на психофизиологические показатели ОД и психоэмоциональное состояние добровольцев. Э и Рж улучша-

ли интегральный показатель качества модельной ОД на 13,3 % и 9,9 %, соответственно, а также отдельные ее психофизиологические компоненты — повышали устойчивость внимания (на 14,9 % и 4,7 %), объем внимания (на 9,4 % и 11,9 %) и распределение внимания (на 7,2 % и 8,3 %), снижали уровень статического тремора кисти (на 23,1 % и 9,5 %). Влияние препаратов на психоэмоциональное состояние (тест Спилбергера-Ханина) сопровождалось уменьшением реактивной тревожности, повышением активности и улучшением самочувствия (тест САН). Наряду с этим у препаратов ПНЖК ω-3 были выявлены нежелательные эффекты, связанные с умеренным ухудшением сенсомоторной координации. Э и Рж снижали систолическое артериальное давление и активность симпатоадреналовой системы (уменьшали экскрецию с мочой адреналина и дофамина), оказывали гиполипидемическое и антиагрегантное действие.

ЭЭГ- исследование выявило у Э и Рж элементы сходства с психотропными средствами адренолитического, анксиолитического и ГАМК-ергического действия. Препараты изменяли структуру спектра ЭЭГ в сторону усиления тета- (5 – 7 Гц) волн и бета- (15 – 28 Гц) волн и ослабления дельта-активности (0,8 – 2,0 Гц).

Выводы. Согласно полученным результатам, позитивное действие препаратов ПНЖК ω-3 на показатели внимания и общий результат ОД может быть связано с их влиянием на нейромедиаторные системы (преимущественно адренергическую и ГАМК-ергическую), а также обусловлено улучшением мозговой микроциркуляции за счет гиполипидемического, антиагрегантного и гипотензивного эффектов. Это позволяет рекомендовать препараты ПНЖК ω-3 (Э и Рж) для фармакологической коррекции возрастных ухудшений когнитивных функций у специалистов операторского профиля старших возрастных групп.

Влияние экстракта Гарцинии камбоджийской на некоторые показатели углеводного обмена у половозрелых белых крыс при экспериментальном ожирении

[1]Самотруева М. А., [2]Гайворонская Ю. В., [2]Лузин В. И.

[1]Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань;
[2]Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, maksim-moiseenk@rambler.ru

Актуальность. Известно, что ключевым звеном в патогенезе метаболического синдрома является висцеральное ожирение, значительную роль в развитии которого играет качественное изменение рациона за счет прогрессивного увеличения количества растительных масел, в первую очередь пальмового масла (ПМ). Экстракт Гарцинии камбоджийской (ЭГК) обладает комплексом свойств, которые могут быть использованы при лечении ожирения, в том числе и висцерального. Однако, сведения о применении ЭГК для профилактики и лечения метаболических нарушений при избыточном употреблении ПМ в доступной литературе отсутствуют.

Цель. Установить влияние ЭГК на показатели углеводного обмена при избыточном содержании в рационе ПМ у половозрелых белых крыс.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 72 белых половозрелых крысах-самцах (массой 180 – 190 г), распределенных на 4 группы: 1-я группа — контрольные животные; во 2-й группе крысы в рационе получали ПМ из расчета 30 г/кг/сутки; в 3-й группе — со срока, соответствующего 6 неделям введения ПМ, внутрижелудочно вводили ЭГК из расчета 0,25 мг/кг/сутки; в 4-й группе ЭГК вводили аналогично 3-й группе на фоне приема ПМ. Для определения глюкозы и лактата в сыворотке крови использовали автоматический биохимический анализатор Cobas Integra 400 plus (Roche, Швейцария) и стандартные наборы реактивов CORMAY LDL DIRECT (Польша). Содержание гликогена в печени определяли по реакции с фенолом в кислой среде после щелочного гидролиза гликогена, содержащегося в навеске печени. Полученные цифровые данные обрабатывались с использованием пакета Statistica 5.11 for Windows.

Результаты и их обсуждение. У половозрелых условно здоровых крыс уровень глюкозы в сыворотке крови в ходе наблюдения колебался в пределах 4,31 – 4,32 ммоль/л, уровень лактата сыворотки крови повысился с 4,62 ± 0,13 ммоль/л до 4,67 ± 0,12 ммоль/л, а содержание гликогена в гомогенате печени уменьшилось с 11,33 ± 0,22 г/кг массы печени до 11,21 ± 0,21 г/кг массы печени. Избыточное содержание ПМ в рационе сопровождалось увеличением содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови во все установленные сроки наблюдения соответственно на 54,08 %, 55,23 % и 62,29 % и на 77,02 %, 81,44 % и 82,10 %. Содержание гликогена в гомогенате печени при этом на 7, 21 и 35 сутки наблюдения было меньше значений 1-й группы на 41,09 %, 38,64 % и 36,63 %. Внутрижелудочное введение ЭГК из расчета 0,25 мг/кг/сутки массы тела условно здоровым половозрелым животным сопровождалось тенденцией к снижению содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови, а также увеличением содержания гликогена в гомогенате ткани печени к 35 суткам наблюдения на 5,21 %. В том случае, когда ЭГК применялся на фоне употребления ПМ (4-я группа) содержание лактата в сыворотке крови на 7, 21 и 35 сутки наблюдения было меньше значений 3-й группы соответственно на 6,83 %, 30,08 % и 42,89 %, а содержание гликогена в гомогенате печени в те же сроки было больше контрольного на 7,31 %, 38,25 % и 51,90 %. Также, содержание глюкозы в сыворотке крови на 21 и 35 сутки наблюдения было меньше значений 3-й группы на 18,61 % и 28,56 %.

Выводы. Применение на фоне избыточного употребления ПМ (30 г/кг/сутки) ЭГК в дозе 0,25 мг/кг/сутки в значительной степени нивелирует изменения углеводного обмена у подопытных животных с экспериментальным ожирением. Это проявляется в сравнении с группой, где ПМ применялось без введения ЭГК, снижением содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови, а также увеличением содержания гликогена в гомогенате ткани печени, степень выраженности которых нарастает по мере увеличения длительности эксперимента.

Оценка иммунотропных свойств нового производного пиримидина в аспекте «доза-эффект»

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

[1]Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, sasha3633@yandex.ru;
[2]Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, fibfuv@mail.ru

Актуальность. В настоящее время наблюдается рост общей заболеваемости населения за счет снижения иммунной защиты организма. Возникающие иммунные нарушения требуют коррекции с помощью лекарственных средств, оказывающих иммунотропное действие; несмотря на достаточно широкий их ассортимент, разработка новых эффективных и безопасных препаратов является актуальной задачей современной иммунофармакологии. Одними из перспективных соединений на сегодняшний день считаются производные пиримидина, отличающиеся широким спектром фармакологических эффектов.

Целью исследования явилось изучение иммунотропных свойств соединения под лабораторным шифром «ВМА-13-03» в зависимости от применяемой дозы на фоне экспериментальной иммунодепресии.

Материалы и методы. Эксперименты были проведены на мышах линии СВА 3 – 4 мес. возраста. Животных разделяли на группы по 9 – 10 особей в каждой: животные в группе контроля I получали эквиобъем дистиллированной воды; в группе контроля II — циклофосфамид в дозе 150 мг/кг однократно внутрибрюшинно; опытные животные получали внутрибрюшинно в течение 3-х дней производное пиримидина «ВМА-13-03» в дозах 15,5 мг/кг, 31 мг/кг, 62 мг/кг и 124 мг/кг на фоне применения циклофосфамида. В данной работе о наличии иммунотропного эффекта изучаемого соединения судили по влиянию на показатели массы и клеточности основных иммунокомпетентных органов — тимуса и селезенки.

Результаты и их обсуждение. На фоне введения циклофосфамида наблюдались статистически значимые изменения в иммунокомпетентных органах. Так, масса селезенки и тимуса уменьшилась на 30 % и 15 % соответственно. Также было отмечено снижение количества ядросодержащих клеток: в селезенке — на 57 % ($p < 0,05$), а в тимусе — на 29 % ($p < 0,05$).

При введении исследуемого производного пиримидина под лабораторным шифром «ВМА-13-03» в дозе 15,5 мг/кг наблюдалось увеличение массы селезенки и тимуса относительно контроля II на 20 % ($p > 0,05$) и на 8 % ($p > 0,05$) соответственно. Увеличение количества спленоцитов на 10 % и тимоцитов на 7 % не носило статистически значимый характер. Введение но-

вого соединения в дозе 31 мг/кг вызывало повышение относительно контроля II массы селезенки на 43 % ($p < 0,05$) и тимуса на 32 % ($p < 0,05$). При этом количество клеток селезенки возросло на 48 % ($p < 0,05$), а клеток тимуса — на 36 % ($p < 0,05$).

Под влиянием исследуемой субстанции «ВМА-13-03» в дозе 62 мг/кг отмечались статистически значимые изменения относительно контроля II со стороны массы и клеточности селезенки, а также массы тимуса. Масса селезенки увеличилась на 44 % ($p < 0,05$), тимуса — на 28 % ($p < 0,05$), а количество спленоцитов возросло на 47 % ($p < 0,05$). В тоже время количество тимоцитов увеличилось на 33 % ($p > 0,05$). Введение исследуемого вещества в дозе 124 мг/кг вызывало статистически значимые изменения массы селезенки в сторону увеличения на 36 % ($p < 0,05$). При этом масса тимуса осталась практически неизменной. Количество ядросодержащих клеток селезенки возросло на 7 % ($p > 0,05$), а количество тимоцитов осталось на уровне контроля II.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее выраженные иммунотропные свойства новое производное пиримидина под лабораторным шифром «ВМА-13-03» проявляет в дозах 31 мг/кг и 62 мг/кг. Также отмечено, что при увеличении дозы исследуемой субстанции отмечаются менее выраженные изменения в иммунокомпетентных органах.

Специфика теории и практики доклинических исследований безопасности биотехнологических лекарственных средств

Самсонов М. Ю., Шипаева Е. В., Щедрова М. Л., Дмитриева А. А.

АО «Р-Фарм», Москва, samsonov@rpharm.ru

Достижения последних десятилетий в понимании роли специфических белков и рецепторов в патогенезе заболеваний, а также развитие биотехнологий производства привели к появлению значительного числа новых лекарственных средств. При этом оценка безопасности на доклиническом этапе остается важным аспектом разработки этих препаратов.

Цель исследования — обсуждение особенностей проведения доклинических исследований безопасности биологических препаратов на примере разработки оригинального слитого белка димерной структуры RPH-104, который планируется использовать для лечения IL-1β-опосредованных заболеваний — подагры, болезни Бехчета и средиземноморской семейной лихорадки.

Специфика биологических препаратов определяется сложностью молекул, их видовой специфичностью, высокой иммуногенностью. Классический подход к оценке безопасности предполагает проведение исследований *in vivo* с использованием подходящего вида, экспрессирующего соответствующую таргетную молекулу. Доклиническая разработка RPH-104, включающая межвидовое сравнение белковых последовательностей и клеточных тестов, показала, что подходящим видом являются обезьяны. Исследование 4-недельной токсичности RPH-104 с 4-недельным периодом восстановления было выполнено на 16 самцах и 16 самках яванских макак. RPH-104 вводили в дозах 5, 50 и 100 мг/кг подкожно один раз в неделю. В качестве контроля был использован буферный раствор. В ходе эксперимента регистрировали клинические симптомы, массу тела, артериальное давление, частоту дыхания, уровень цитокинов, проводили электрокардиографию, нейроповеденческую оценку, иммунофенотипирование, офтальмологическое и гистопатологическое исследование. Для предсказания возникновения немедленных цитотоксических реакций оценивали связывание RPH-104 с Fc-рецепторами человека методом поверхностного плазменного резонанса.

В результате исследования было установлено, что введение RPH-104 в дозе 5 мг/кг не вызывало появления признаков токсичности. При введении препарата в дозах 50 и 100 мг/кг у животных были выявлены легкие обратимые нарушения двигательной активности, дискоординация движений и незначительные лабораторные отклонения, что было связано с выработкой антител к препарату. Согласно данным проведенного исследования высшая нетоксическая доза RPH-104 при 4-недельном введении яванским макакам составляет 100 мг/кг. Аффинность связывания RPH-104 с Fc-рецепторами была ниже по сравнению с контролем — IgG1 человека, что свидетельствует о малой вероятности возникновения реакций цитотоксичности.

Таким образом, доклинические исследования безопасности биологических препаратов следует проводить на подходящих видах животных, что не всегда возможно из-за высокой видовой специфичности таргетных молекул. Введение человеческих белков животным приводит к проявлениям иммуногенности, которую необходимо учитывать при интерпретации результатов. Следует отметить, что данные по иммуногенности, полученные у животных, не предсказывают возможность появления иммуногенности у человека. Современные подходы к разработке биологических препаратов в отдельных случаях позволяют заменить проведение исследований на животных использованием моделей *in vitro* и 3D-напечатанных органов. Выбранная стратегия должна гарантировать получение исчерпывающей информации для определения первоначальной безопасной дозы и последующей схемы повышения доз в клинических исследованиях. Важно выявить потенциальные органы-мишени токсического воздействия препарата, установить обратимость проявлений токсичности, определить параметры безопасности лекарственного препарата.

Опыт применения комбинированной детоксикационной фармакотерапии лекарственно-индуцированной (абузусной) головной боли

Самулыжко Ю. С.[1,2], Бабаян Л. Э.[1,2], Соколов А. Ю.[2], Амелин А. В.[1]

[1]*Кафедра неврологии;*

[2] *Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, ulianasamul@yandex.ru*

Актуальность. Абузусная головная боль (АГБ) возникает и прогрессирует у пациентов с ранее существовавшими первичными ГБ (чаще мигренью, реже ГБ напряжения) на фоне бесконтрольного употребления обезболивающих средств (анальгетиков и/или триптанов), характеризуется высокой частотой приступов (>15 дней в месяц) и существенно нарушает качество жизни. Распространенность АГБ в популяции составляет от 1 % до 4 % и уступает только таким симптоматическим типам цефалгий, как посттравматическая и цервикогенная ГБ. Несмотря на значительную распространенность и важное медико-социальное значение АГБ, на сегодняшний день по-прежнему отсутствуют четкие рекомендации по способам её лечения и профилактики.

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности двухэтапного (снижение дозы анальгетиков и профилактическое лечение хронической ГБ) и трехэтапного (включающего также «агрессивную» дезинтоксикационную терапию (АДТ)) лечения пациентов, страдающих АГБ.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 20 человек с АГБ. В рамках стандартного лечения ГБ все пациенты были проконсультированы по поводу необходимости снижения потребления анальгетиков (до 9 раз месяц), а по возможности — полного от них отказа (1 этап), после чего всем назначалась профилактическая фармакотерапия (2 этап). Далее участники рандомизировались в 2 группы: первую ($n = 10$) составили пациенты, которым 3-им этапом терапии в условиях стационара проводилась АДТ; вторую ($n = 10$) формировали лица, проходившие двухэтапное амбулаторное лечение без АДТ. АДТ начиналась с назначения вальпроевой кислоты (500 мг/сутки, в/в, однократно утром) в течение первых 5 дней; с 3-их суток лечения и последующие 5 дней пациенты получали дексаметазон (12 мг/сутки, в/в, утром), метоклопрамид (10 мг/сутки, в/м, утром) и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (1 мг/сутки, в/м, вечером). Частота (количество дней с ГБ в месяц), интенсивность (в баллах по визуальной аналоговой шкале), продолжительность приступа цефалгии, частота приема (дней в месяц) обезболивающих оценивались у всех пациентов при первичном приеме, а также на протяжении 7-ми дней стационарного лечения и через 1 месяц после проведенной терапии — в 1-ой группе, либо через 1 месяц после первичного приема — во 2-ой группе. Для определения статистической значимости полученных результатов использовались непараметрические тесты.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 41,4 ± 10,4 год. Участники обеих групп были сопоставимы по возрасту, сопутст-

вующей соматической патологии и основным характеристикам ГБ. За время стационарного лечения у 80 % пациентов 1-ой группы был один приступ, у 20 % — три приступа цефалгии; полный отказ от приема анальгетиков зарегистрирован у 9 человек. После 7-ми дней АДТ интенсивность АГБ у участников этой группы снизилась с 7,4 ± 0,8 до 4,8 ± 1,4 баллов, а продолжительность приступа сократилась с 28,3 ± 11,2 до 5,0 ± 0,4 ч (для обоих $p < 0,05$). Через 1 месяц после терапии/первичного приема частота АГБ составила 20,1 ± 4,2 дней в группе 1 и 23,2 ± 5,8 дня в группе 2 ($p > 0,05$); интенсивность цефалгии была 7,1 ± 0,7 и 7,2 ± 0,8 баллов, соответственно ($p > 0,05$); продолжительность приступа — 23,7 ± 7,8 и 25,5 ± 6,0 ч, соответственно ($p > 0,05$). Частота приема анальгетиков снизилась с 21,1 ± 7,3 дня при вступлении в исследование (для обеих групп) до 5,3 ± 1,6 дней в группе 1 ($p < 0,05$) и 15,4 ± 6,3 в группе 2 ($p > 0,05$).

Выводы. Проведение АДТ является эффективным методом купирования АГБ, однако на сегодняшний день очевидна необходимость дальнейших исследований с целью поиска новых направлений лечения этого вида цефалгий.

Доклинические исследования лекарственного средства для лечения острого лимфобластного лейкоза на основе рекомбинантной биомодифицированной L-аспарагиназы пролонгированного действия с пониженной глутаминазной активностью

[1]Санникова Е. П., [1]Булушова Н. В., [1]Чеперегин С. Э., [1]Рябиченко В. В., [2]Трещалин И. Д., [2]Переверзева Э. Р., [3]Покровский В. С., [1]Залунин И. А., [1]Яроцкий С. В., [1]Козлов Д. Г.

[1]НИЦ «Курчатовский институт» — ГосНИИгенетика, Москва;
[2]НИИНА им. Г. Ф. Гаузе, Москва;
[3]РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Москва

Актуальность. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), будучи орфанным заболеванием, одновременно является самым распространенным злокачественным заболеванием у детей. В структуре педиатрической онкологии ОЛЛ составляет до 25 % всех опухолей и до 75 % всех гемобластозов. Начиная с 1960-х гг., для терапии ОЛЛ используются L-аспарагиназы бактериального происхождения, действующие на уязвимое место большинства ОЛЛ — зависимость развития от внешнего источника аспарагина. Актуальным для нашей страны является замена импортных препаратов аспарагиназ, разработанных на основе немодифицированных ферментов и обладающих значительным побочным действием, на современные препараты пролонгированного действия, обеспечивающие меньший уровень побочных эффектов и более эффективное и качественное лечение.

Цель. Разработка доступного по цене современного ферментного препарата для лечения ОЛЛ, обладающего пролонгированным действием, пониженной побочной активностью и улучшенной терапевтической эффективностью.

Материалы и методы. ЛС Гепаспар разработали на основе модифицированной L-аспарагиназы *Wolinella succinogenes* (Was79). Биосинтез Was79 осуществляли в клетках *E.coli* BL21(DE3). С использованием рекомбинантных технологий в состав Was79 ввели гепарин-связывающий пептид белка HB-EGF человека, а также мутации, в 8 раз снизившие глутаминазную активность и повысившие устойчивость к действию трипсина. В рамках доклинических исследований противоопухолевую активность препарата оценивали в режиме монотерапии на модели лимфаденоза Фишера L5178Y у мышей по критерию полного излечивания животных. Препаратом сравнения служила аспарагиназа Медак.

Результаты и обсуждение. Разработана недорогая, основанная на микробном синтезе, технология получения препарата Гепаспар в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций (патенты РФ № 2545722 и № 2562166). Основным ноу-хау препарата является генетическая коньюгация фермента с положительно заряженным HB-пептидом, что обеспечило его эффективное взаимодействие с опухолевыми клетками, известной особенностью которых является повышенный поверхностный отрицательный заряд.

Доклинические исследования безопасности не выявили уникальных токсических эффектов, отличающих Гепаспар от других аспарагиназ. По уровню иммуногенности Гепаспар был сравним с аспарагиназой Медак, кроссреактивности между препаратами не обнаружено. В то же время исследования выявили 100 % противоопухолевую эффективность Гепаспар в диапазоне разовых доз от 500 до 8000 МЕ/кг, достоверно превосходившую эффективность аспарагиназы Медак. Признаков непереносимости терапии, гибели или изменений внутренних органов и тканей пролеченных животных не наблюдалось. Предположительным механизмом повышенной эффективности Гепаспар является способность фермента проникать в опухолевые клетки и действовать, проявляя специфическую аспарагиназную активность, изнутри. Исследования фармакокинетики показали, что наиболее перспективным способом применения Гепаспар в клинике является в/м введение, которое обеспечивало беспрецедентно длительную персистенцию фермента в крови животных на постоянном уровне с сохранением целостности и активности.

Выводы. Таким образом, результаты доклинических исследований определили отчетливые перспективы клинического использования препарата Гепаспар и позволили рекомендовать его для регистрации и проведения клинических исследований.

Некоторые формы болезни движения как патологические модели для исследования цереброваскулярной и церебропротекторной активности новых лекарственных веществ

Сапегин И. Д., Мельникова В. М., Усеинова А. Н., Полевик И. В.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», медицинская академия им. С. И. Георгиевского, кафедра фармакологии, ids13@mail.ru

Актуальность. В настоящее время при моделировании на животных нарушений мозгового кровообращения (НМК) общепринятыми являются окклюзионные и геморрагические методы. Их недостатком являются использование наркоза и последующая гибель животных. Фармакологические методы с введением веществ-вазоконстрикторов моделируют только часть звеньев патогенеза НМК и позволяют оценить только сосудорасширяющий эффект.

Целью исследований нашей кафедры является изучение цереброваскулярной и церебропротекторной активности новых лекарственных веществ (ЛВ) на некоторых моделях болезни движения, которые показали свою адекватность в качестве моделей преходящих НМК. Преимуществом данных моделей являются неинвазивность, возможность использования в хронических экспериментах, отсутствие гибели животных, что позволяет многократно использовать одно и тоже животное с вживленными в мозг электродами в разных сериях экспериментов.

Материалы и методы. Опыты проведены в хронических экспериментах на кроликах породы шиншилла с предварительно вживленными в кору больших полушарий, таламус и гипоталамус игольчатыми платиновыми электродами. Для воспроизведения преходящих НМК использованы 2 модели. 1-я модель — антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) с углом наклона -45^0 вниз головой, вызывающая компенсаторный спазм мозговых сосудов, хорошо преодолеваемый сосудорасширяющими средствами. С её помощью определялось сосудорасширяющее действие. Тем не менее, сосудорасширяющий эффект на фоне АНОГ способствует росту внутричерепного давления. Поэтому АНОГ непригодна для оценки церебропротекторного и противоотёчного действия, если они сочетаются с сосудорасширяющим. 2-я модель — общая широкополосная вибрация (ОШВ) также вызывает спазм сосудов, который способны преодолеть далеко не все лекарственные вещества. Однако, ОШВ хорошо воспроизводит гипоксию мозга, вызванную не только нарушением перфузии, но и гиперактивностью нейронов. Кроме того, непосредственное повреждение мембран виброускорениями позволяет адекватно оценивать ангиопротекторный и противоотёчный эффекты.

На указанных моделях изучались объёмная скорость локального мозгового кровотока (КТ) и реактивность сосудов методом водородного клиренса, напряжение кислорода (pO_2) в тканях методом полярографии, а также водно-электролитный

баланс мозга методом электроимпедансометрии. Статистическую обработку проводили с использованием непараметрического Т-критерия Уилкоксона для зависимых выборок.

Результаты и обсуждение. Действие АНОГ без применения ЛВ на КТ имеет двухфазный характер. В первые 30минут за счёт гидродинамического удара при перемещении крови в краниальном направлении наблюдается кратковременное ускорение КТ, которое далее компенсируется вазоконстрикцией и КТ замедляется, а реактивность сосудов угнетается. Изменения преобладают в коре больших полушарий, по сравнению с таламусом и гипоталамусом. Производное бензофурана — винборон за счёт сосудорасширяющего уменьшало замедление КТ и снижение реактивности, а производные триазола АПК-38 и ЮПК-2 в результате влияния на метаболизм усиливали вазоконстрикцию и реактивность. Также усиление вазоконстрикции при ОШВ вызывало ноотропное средство пикамилон.

ОШВ вызывает снижение pO_2, преимущественно в коре и гипоталамусе, которое уменьшается под действием АПК-38 и ЮПК-2 и, в меньшей степени, винборона. Аналогичным образом проявляется противоотёчное действие изученных ЛВ в отношении вызванных ОШВ снижения внеклеточного и внутриклеточного сопротивлений.

Выводы. 1. АНОГ и ОШВ являются адекватными и неинвазивными моделями преходящих нарушений мозгового кровообращения. 2. Сосудорасширяющий эффект хорошо проявляется при АНОГ, а средства метаболической коррекции могут замедлять КТ при обеих моделях. 3. Антигипоксический и противоотёчный эффекты при ОШВ хорошо проявились у средств метаболической коррекции.

Коррекция гематологической токсичности полихимиотерапии с помощью полисахаридов *TUSSILAGO FARFARA L*

[1]Сафонова Е. А., [1]Разина Т. Г., [1]Федорова Е. П., [2]Гурьев А. М., [2]Белоусов М. В., [1]Зуева Е. П.

[1]*НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск;*
[2]*Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск*

Актуальность. Комбинация таких цитостатических препаратов, как цисплатин и этопозид широко применяется в клинической практике и является стандартным режимом химиотерапии для пациентов с мелкоклеточным раком легкого. Одним из основных побочных эффектов полихимиотерапии является депрессия эритроидного ростка кроветворения. Для коррекции анемии в настоящее время применяют рекомбинантный эритропоэтин, однако на ряду с высокой стоимостью он обладает рядом побочных эффектов. Полисахариды *Tussilago farfara L.* повышают эффективность и снижают токсичность цитостатиков различного механизма действия при монотерапии (экспериментальные данные) и могут стать перспективными составляющими схем комбинированного лечения опухолей.

Цель. Изучение возможности снижения токсического действия комбинации цисплатина и этопозида на эритроидный росток кроветворения с помощью полисахаридов *Tussilago farfara L.*

Материалы и методы. В эксперименте использованы мыши-самки линии C57BL/6 с перевитым внутримышечно раком легкого-67. Цисплатин и этопозид в дозах 2,5 мг/кг и 5 мг/кг соответственно вводили внутрибрюшинно, 3-кратно на 10, 12 и 14 сут после перевивки, последовательно через 10 – 20 мин. Препарат сравнения — рекормон вводили в дозе 10 ед/мышь в течении 5 дней начиная с 10 сут после трансплантации опухоли. Полисахариды мыши получали внутрибрюшинно, с 7 сут после перевивки опухоли в дозе 20 мг/кг. Анализ периферической крови произведен на 1 сут после второго и третьего введения цитостатиков, в эти же сроки производили подсчет миелограмм и определение ретикулоцитов. Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона – Манна – Уитни (U).

Результаты и их обсуждение. В костном мозге животных после второго и третьего введения схемы «цисплатин+этопозид» наблюдалось значимое уменьшение общего количества миелокариоцитов и эритрокариоцитов, по сравнению с нелеченым контролем. Количество ретикулоцитов в периферической крови оказалось многократно ниже на 1 сут после второго и третьего введения цитостатиков относительно уровня контроля. Достоверное снижение числа эритроцитов, показателя гемоглобина и гематокрита зафиксировано на 1 сут после третьего введения цитостатиков. У мышей, получавших совместно с полихимиотерапией полисахариды *Tussilago farfara L.* количество миелокариоцитов и эритрокариоцитов было достоверно выше такового в группе мышей, получавших только комбинацию антибластомных средств на 1 сут после их второго и третьего введения. Количество ретикулоцитов в этой группе наблюдения было повышенным на оба срока наблюдения. Число зрелых эритроцитов, показатели гемоглобина и гематокрита были значимо выше таковых, у животных получавших только полихимиотерапию на 1 сут после третьего введения цитостатиков. Добавление в схему лечения цитостатиками рекормона приводило к достоверному возрастанию числа эритрокариоцитов в костном мозге животных на 1 сут после второго и третьего введения противоопухолевых препаратов относительно такового у мышей, получавших только полихимиотерапию. Отмечено значимое увеличение количества ретикулоцитов под воздействием рекормона в эти сроки наблюдения, тогда как количество эритроцитов, показатели гемоглобина и гематокрита достоверно возрастали только после третьего использования цитостатиков.

Выводы. Проведенные эксперименты доказывают целесообразность включения полисахаридов *Tussilago farfara L.* (мать-и-мачехи обыкновенной) в схему цитостатического лечения «цисплатин+этопозид» с целью снижения ее гематологической токсичности на эритроидный росток кроветворения. Гемопоэзиндуцирующее воздействие полисахаридов оказалось сравнимо с таковым у известного стимулятора эритропоэза — рекормона.

Нейропротекторные свойства некоторых препаратов при диффузном аксональном повреждении мозга

Сафронова Е. С., Белозерцев Ю. А., Юнцев С. В.

Читинская государственная медицинская академия, Чита, pochta@chitgma.ru

Актуальность. В последние десятилетия наблюдается пандемическое распространение черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в связи с увеличением количества скоростных транспортных средств, индустриализацией, локальными военными конфликтами. Определяющее значение для исходов ЧМТ имеет фармакогенная защита от вторичного повреждения мозга (ВПМ), обусловленное ишемией, гипоксией и судорогами. Поиск эффективных средств, для защиты сохранившихся клеток мозга и восстановление когнитивного дефицита рассматривается как одна из основных проблем фармакотерапии ЧМТ.

Цель. Изучить нейропротекторные свойства ламотриджина, баклофена, золпидема и трандолаприла в острый период диффузного аксонального повреждения (ДАП).

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 100 белых мышах с инерционной ЧМТ. Травму наносили по методике J. Meythaler под эфирным наркозом. Состояние механизмов защиты от ишемических, гипоксических и судорожных расстройств оценивали на 3, 7 и 14 сутки посттравматического периода ЧМТ на обще принятых моделях. Препараты вводили п/к в течение 14 суток посттравматического периода с учетом межвидового перерасчета доз: ламотриджин 25 мг/кг, баклофен 7,5мг/кг, золпидем 10 мг/кг, трандолаприл 2 мг/кг. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ «Биостат». Оценку статистической значимости различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и критерию (U) Манна — Уитни. Достоверными считались различия контроль — опыт при р ,05.

Результаты и их обсуждение. В первой серии экспериментов исследовали антиишемический эффект препаратов после ДАП. Применение ламотриждина и золпидема достоверно увеличивало на 33,5 – 74,4 % и 14,6 – 57,1 % соответственно, устойчивость животных к глобальной ишемии на протяжении всего посттравматического периода, при этом максимум действия наблюдался на 7 сутки — ламотриджин и 3 сутки — золпидем после ЧМТ. На фоне применения баклофена и трандолаприла было установлено увеличение времени гаспинга только на 3 сутки после травмы мозга на 18,9 % и 29,9 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. Во второй серии опытов изучали антигипоксическое свойство препаратов после ДАП. Курсовое вве-

дение ламотриджина показало повышение резервного времени жизни (РВЖ) на протяжении всего острого периода ЧМТ на 14,1 %-80,3 % ($p < 0,05$), при этом максимум действия наблюдался на 3 сутки после травмы мозга. На фоне введения баклофена на 7 и 14 сутки отмечалось повышение РВЖ у животных на 55,1 % и 58,0 % ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с контролем. На протяжении всего посттравматического периода золпидем только на 3 сутки после ДАП, увеличивал РВЖ на 28,7 % ($p < 0,05$). При этом трандолаприл достоверно увеличивал устойчивость животных к гипоксии на 3 и 14 сутки посттравматического периода. РВЖ возрастало соответственно на 16,1 % и 25,3 %. В третьей серии опытов определяли противосудорожное действие препаратов. Ламотриждин, баклофен и трандолаприл оказывали выраженное противосудорожное действие на 7 и 14 сутки после травмы, существенно уменьшая продолжительность судорог (2,5 раза $p < 0,05$). Применении золпидема показало, что только на 14 день защитный индекс увеличивался на 55,5 % ($p < 0,05$).

Выводы. В условиях ДАП высоким многофакторным нейропротекторным эффектом обладали ламотриджин, золпидем и трандолаприл, умеренным — баклофен. Эти средства способны ограничивать возникновение вторичных ишемических, гипоксических, судорожных расстройств, что создает высокие потенциально терапевтические возможности в лечении инерционных ЧМТ в клинике.

Влияние титан и модифицированного кремнийтитансодержащего глицерогидрогелей на процессы репарации в коже крыс при местном накожном курсовом лечении термических ожогов

Сахаутдинова Р. Р. Ларионов Л. П.

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России; Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Sahautdinova@ymrc.ru

Актуальность. Поиск новых методов лечения термических ожогов, способных сокращать сроки заживления, является важной задачей экспериментальной медицины. В Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения РАН были синтезированы и запатентованы титансодержащий глицерогидрогель (ТГГ) и модифицированный кремнийтитансодержащий глицерогидрогель (МКТГГ), обладающие транскутанной проводимостью, ранозаживляющим и регенерирующим действием. Глицерогидрогели могут быть применены как самостоятельно, так и в качестве основ для мягких лекарственных форм.

Цель. Изучить особенности действия ТТГ и МКТГ на процессы репарации кожи крыс при местном наружном лечении термических ожогов.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проводили на белых крысах-самцах популяции линии *Wistar* массой 220 – 320 г разделённых на 3 группы по 10 животных в каждой. Крысам на предварительно обработанной от шерсти коже поверхности бедра создавали термический ожог II – IIIа степени. Исследуемые глицерогидрогели в дозе 2000 мг/кг наносили один раз в сутки, равномерно распределяя по всей ожоговой поверхности. Крысам 1-й группы наносили ТГГ — гель, 2 — МКТГГ — гель, а 3-я группа была контрольная термический ожог без лечения. На 19-е сутки курса лечения для оценки процессов репарации в зоне термического ожога проводили гистологическое исследование. Гистологические срезы готовили на микротоме HM-450 MICROM. Микропрепараты исследовали на микроскопе OlympusCX41 с применением стандартных объективов. Для объективизации проводили полуколичественную оценку воспалительной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами (+ слабо, ++ умеренно, +++ выражено) в зоне аппликации с применением сетки Автандилова. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (США).

Результаты и их обсуждение. В группе с аппликацией ТГГ-геля (1 группа) при лечении локальной ожоговой раны полная эпителизация отмечалась в 75 % случаев, преимущественно в виде заживления под струпом. Краевая эпителизация и заживление эпителиального дефекта вторичным натяжением в 25 %. В новообразованном эпителии выявлялась межэпителиальная инфильтрация лимфоцитами с единичными нейтрофилами, имелся слой созревающей грануляционной ткани. В дерме формировался соединительнотканный рубец признаками гиалиноза. В группе с аппликацией МКТГГ — геля (2 группа) определялась краевая эпителизация в зоне ожога в 75 % случаев, при этом в новообразованном эпителии встречалась дискретная инфильтрация из лимфоцитов, нейтрофилов. Выявлялся очаговый пролиферативный акантоз, в дерме формировался нежный рубец. Полная эпителизация в зоне ожога выявлена в 25 % случаев. В контрольной группе отмечали формирование соединительнотканного рубца в дерме с признаками гиалиноза. При полуколичественной оценке воспалительной реакции в группе аппликации МКТГГ — гелем выраженность воспалительной реакции сохранялась и соответствовала данному показателю в группе контроля. Менее выраженная воспалительная реакция отмечена в группе воздействия на ожоговую поверхность ТГГ — геля.

Выводы. Преимущественный заживляющий эффект выявлен у ТГГ — геля, при воздействии которого на область термического ожога отмечены: более полноценная репарация поврежденных структур кожи и наименее выраженная воспалительная реакция по сравнению с группой МКТГ-геля.

Влияние семакса на последствия острого неонатального гипоксического воздействия у белых крыс

[1]Себенцова Е. А., [2]Суханова Ю. А., [2]Гусева К. Д., [1]Андреева Л. А., [3]Высоких М. Ю., [2]Левицкая Н. Г., [1]Мясоедов Н. Ф.

[1]*Институт молекулярной генетики РАН, Москва;*
[2]*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, биологический факультет;*
[3]*Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Минздрава России, sebentsova@list.ru*

Актуальность. Перинатальная гипоксия (ПГ) является одной из основных причин нарушения работы центральной нервной системы новорожденных. Поскольку исследования на людях сопряжены с большими трудностями, эффекты перинатальных воздействий активно изучаются в экспериментах на животных, в частности на крысах и мышах. Сопоставление уровня зрелости нервной системы человека и животных обосновывает использование неонатальной гипоксии у грызунов в качестве модели ПГ человека. Последствия острой гипоксии у детей с различной степенью недоношенности моделируются в экспериментах с гипоксией у крыс или мышей в течение первой недели жизни, а острая гипоксия доношенных новорожденных — в экспериментах с гипоксией у грызунов в возрасте 10 и более дней.

Данные о нейротрофических и нейропротекторных эффектах препарата семакс, а также о его корректирующем влиянии на последствия негативных неонатальных воздействий различной природы позволяют предположить возможность влияния семакса на последствия перинатальной гипоксии.

Целью представленной работы явилось изучение эффектов острой нормобарической гипоксии у белых крыс на моделях недоношенной и доношенной беременности, а также оценка возможности коррекции этих эффектов последующим введением препарата семакс.

Материалы и методы. В нашей работе было использовано 2 модели перинатальной гипоксии: острая неонатальная гипоксия (8 % O_2, 2 часа, *T* 37 °C) на 2 день жизни (ОНГ-2) — модель гипоксии недоношенных новорожденных и ОНГ на 10 день (ОНГ-10) — модель гипоксии доношенных новорожденных. После сеанса гипоксии в течение 2-х недель половина крысят, перенесших ОНГ, получала интраназальные инъекции препарата семакс.

Результаты и их обсуждение. Нами было показано, что в группе ОНГ-2 уровень летальности крысят сразу после сеанса составил 8,3 % (8,6 % у самцов и 8,0 % у самок), а в группе ОНГ-10 — 34,0 % (40,2 % у самцов и 28,6 % у самок). У крысят, перенесших гипоксию как на 2, так и на 10 день, в течение следующего месяца наблюдается достоверное отставание по массе тела от контроля. Неонтатальная гипоксия вызывает задержку становления моторных рефлексов в тестах: «отрицательный геотаксис» (ОНГ-2 и ОНГ-10), «переворот на плоско-

сти» (ОНГ-2) и «удержание на вертикальном стержне» (после ОНГ на 2 пнд). На 30 день жизни у крыс, перенесших ОНГ-2, наблюдается достоверное снижение исследовательской активности в тесте «открытое поле». У крыс, подвергавшихся гипоксие на 10 день, наблюдается значимое увеличение уровня тревожности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» на 31 день жизни. Последующее введение Семакса частично компенсирует негативные последствия острой нормобарической гипоксии как на 2 день, так и на 10 день жизни белых крыс.

Выводы. ОНГ как в модели недоношенной, так и в модели доношенной беременности, вызывает нарушения физического и моторного развития крысят, а также оказывает влияние на ориентировочно исследовательское поведение и уровень тревожности лабораторных животных. Введение препарата семакс частично компенсирует негативные последствия ОНГ.

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

Окислительный стресс и антиоксидантная защита головного мозга в условиях острой ишемии

Селина Е. Н., Бульон В. В., Крылова И. Б.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, selina.elena@mail.ru

Актуальность. Расстройство мозгового кровообращения — одна из наиболее частых причин нарушения структуры и функции головного мозга. Несмотря на различие этиологических факторов и пусковых механизмов развития ишемии головного мозга, общим для всех случаев является то, что одним из эфферентных звеньев нарушения структуры и функции нейронов служит образование активных форм кислорода (АФК). Чрезмерное образование АФК приводит к активации ПОЛ и соответственно к повреждению биологических мембран (цитоплазматических, микросомальных, митохондриальных), дефициту АТФ, подавлению энергозависимых реакций в клетках, окислению SH-групп ферментов, инактивации глутатиона и дезорганизации нуклеиновых кислот и белков. В связи с этим актуален поиск лекарственных препаратов, обеспечивающих подавление интенсивности ПОЛ и реактивацию антиоксидантной системы (АОС) при ишемии головного мозга.

Целью данной работы явилось изучение влияния таурепара, проявляющего антиоксидантные свойства при токсическом поражении печени, на процессы липопероксидации и активности АОС в условиях острой ишемии головного мозга.

Материалы и методы. Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар. Острую ишемию головного мозга воспроизводили окклюзией общих сонных артерий длительностью 90 мин. Таурепар в дозе 25 мг/кг вводили внутрибрюшинно через 30 мин после окклюзии сонных артерий. О состоянии процессов липопероксидации судили по содержанию в гомогенатах коры головного мозга гидроперекисей липидов (ГПЛ), диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). Состояние АОС оценивали по уровню восстановленного глутатиона (ВГ), а также по активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы.

Результаты и их обсуждение. С момента развития ишемии головного мозга значительно возрастала интенсивность ПОЛ, о чем свидетельствовало избыточное накопление ГПЛ, ДК и МДА. Как известно, в условиях гипоксии АФК вступают во взаимодействие с полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) — важнейшими компонентами фосфолипидов биологических мембран. Отрыв ионов водорода от ПНЖК легче всего происходит в α-положении по отношению к двойной связи, что приводит к перемещению этой двойной связи с образованием ДК. В процессе дальнейшей окислительной дегенерации ГПЛ в клетке образуются высокотоксичные продукты ПОЛ — альдегиды, кетоны, спирты, накопление которых приводит к гибели клеток. Одновременно с интенсификацией процессов ПОЛ резко падала активность АОС, что проявлялось в ингибировании СОД и каталазы, а также уменьшении количества ВГ. Как известно, СОД служит ключевым ферментом, восстанавливающим супероксидные анион-радикалы до перекиси водорода, ограничивая скорость ПОЛ. Каталаза осуществляет антиперекисную защиту. Она восстанавливает перекись водорода до воды, предотвращая тем самым формирование вторичных токсичных продуктов ПОЛ. ВГ активно перехватывает гидроксильные радикалы. Полученные нами данные показали, что при острой ишемии головного мозга наблюдается развитие окислительного стресса, заключающегося в интенсификации ПОЛ и ослаблении активности АОС, что убедительно свидетельствует о целесообразности использования в условиях ишемии антиоксидантов. Таурепар способствовал снижению интенсивности ПОЛ, предотвращая избыточное накопление ГПЛ, ДК и высокотоксичного продукта МДА в ткани головного мозга. Препарат реактивировал также АОС, восстанавливая активность ферментов СОД и каталазы, а также увеличивая количество ВГ.

Выводы. Таурепар проявлял выраженный антиоксидантный эффект при острой ишемии головного мозга, снижая интенсивность ПОЛ до нормы и реактивируя активность АОС.

Этические проблемы информированного добровольного согласия на участие в клинических исследованиях у больных шизофренией в связи с особенностями их когнитивного функционирования

Семенова Н. В., Янушко М. Г

НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, lek@bekhterev.ru

Развитие современной психиатрической науки невозможно представить без клинических исследований новых фармакологических агентов для терапии психических расстройств. Достигнут, в том числе благодаря и клиническим исследованиям, существенный прогресс в лечении ряда психических расстройств, поэтому получение информированного согласия становится не просто дискретной процедурой, осуществляемой до начала любых процедур исследования, не просто юридическим и этическим требованием, но постоянным процессом, основанном на взаимоотношениях между врачом и пациентом. Информированное согласие должно давать пациенту оптимальную возможность для принятия автономного решения, наиболее соответствующего его убеждениям и предпочтениям.

Проведение клинических исследований в психиатрии является серьезной биоэтической проблемой, связанной с тем, что многие пациенты с психиатрической патологией относятся к так называемому уязвимому контингенту. При проведении исследования с участием уязвимых контингентов должно обеспечиваться соблюдение специальных процедур, учитывающих факторы возрастной, интеллектуальной, ментальной или социальной незрелости личности участника исследования. Говоря о больных с психическими расстройствами как о категории уязвимых участников исследования, прежде всего, необходимо ставить вопрос о правомерности получения у них информированного согласия.

Выделяют четыре типа нарушенной способности принимать решения, которые учитываются при планировании и проведении научных исследований в психиатрии: (1) флуктуирующая — при шизофрении, биполярном расстройстве и некоторых деменциях, когда болезненные симптомы периодически усиливаются и убывают; (2) проспективная — ранние стадии болезни Альцгеймера, когда симптоматика неуклонно нарастает и, несмотря на имеющуюся способность принимать решения в данное время, имеются убедительные основания ожидать нарушения ее в будущем; (3) ограниченная — более продвинутые стадии болезни Альцгеймера, когда, способность выразить информированное согласие (informed consent) нарушена, но субъект все же способен выразить «менее качественное» согласие (assent) или отказаться от участия в исследовании; (4) полная — конечные стадии болезни Альцгеймера, глубокие деменции, когда утрачивается практически всякая способность принимать решения, основанные на сколько-нибудь значительном размышлении.

Для пациентов, страдающих шизофренией, характерно снижение параметров когнитивного функционирования. В большинстве исследований показано, что в то время как позитивные симптомы шизофрении флуктуируют на протяжении заболевания, когнитивная дисфункция остается стабильной. Чаще всего пациенты страдают от дефицита в области рабочей памяти, исполнительской функции, планирования. Данные параметры когнитивного функционирования совершенно очевидно связаны со способностью к восприятию информации и принятию решений. Способность применить к себе информацию, из-

ложенную в тексте согласия, также может быть уменьшена за счет снижения уровня понимания болезненности состояния, что характерно для пациентов, страдающих шизофренией.

В заключение хотелось бы отметить, что в современных условиях каждый врач — практик или исследователь — так или иначе сталкивается с основным конфликтом гуманитарных и научных интересов в исследованиях: между потенциальным будущим благом для всех больных и пользой для конкретного пациента. Поэтому необходимо подчеркнуть важность обучения врачей основам исследовательской этики для лучшего понимания сущности биомедицинских исследований, их роли в медицинской практике и научном прогрессе.

Коррекция поведенческих нарушений у мышей с генетической моделью болезни Альцгеймера препаратом с мультимодальным механизмом действия КАПАХ

Семина И. И., Байчурина А. З., Плотникова А. В., Макарова Е. А., Никитин Д. О.

Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, seminai@mail.ru

Актуальность. Проблемы поиска препаратов для лечения нарушенных психических функций при нейродегенерации (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и др.) заключаются в многообразии механизмов патогенеза повреждений, сопровождающихся ухудшением функций практически всех нейротрансмиттерных систем, результатом чего является развитие деменции. Препарат КАПАХ — (2-хлорэтокси-арилфосфорилацетогидразид) относится к новому классу соединений, которые в составе фосфорильного фрагмента содержит несколько функционально активных радикалов, что позволяет обеспечивать им комплексный (мультимодальный) механизм действия при деменциях (Семина И. И. и соавт., 2002, 2007, 2013).

Цель настоящего исследования — изучение возможности коррекции КАПАХом поведенческих нарушений у мышей с генетической моделью болезни Альцгеймера.

Материалы и методы. В экспериментах использовано 16 дабл-трансгенных мышей самцов в возрасте 7 мес. (ТМ), экспрессирующих мутантный человеческий протеин APP и пресенелин-1 (генотип B6C3-Tg (APP695) 85Dbo Tg (PSENI) 85Dbo). Контрольную группу составили мыши дикого типа (ДТ) того же возраста. Были использованы поведенческие методы: «Открытое поле» (НПО Открытая наука, Россия», «Крестообразный лабиринт» (НПО Открытое наука, Россия); Т-образный лабиринт», (НПО Открытое наука, Россия); «Условная реакция пассивного избегания» (Нейроботикс, Россия); «Поведенческое отчаяние» (НПО Открытое наука, Россия). КАПАХ вводили группе трансгенных мышей (КТМ) внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг в течение 90 дней. Регистрацию поведенческих изменений у мышей осуществляли на 15 и 90 дни эксперимента, в возрасте 7,5 и 10 месяцев соответственно, в котором были выявлены наиболее выраженные нарушения (Семина и соавт., 2014). Фиксация результатов проводилась с использованием видеотрекинга и компьютерной программы Noldus. Результаты экспериментов обработаны с использованием *t*-критерия Стъюдента.

Результаты и их обсуждение. Наиболее значимые показатели эффективности КАПАХ были выявлены при коррекции им нарушений памяти на модели Т-образный лабиринт — длительность латентного периода поиска пищи «леченой» группы мышей (КТМ) практически не отличалась от (ДТ) группы: (ДТ 30,1 ± 5,3 с; КТМ 28,8 ± 3,7 с), тогда как латентный период поиска пищи в группе ТМ был в 2,1 раза больше (64,6 ± 7,5 с) в сравнении с мышами контрольной (ДТ) группы и в 2,3 раза по сравнению с группой КТМ ($p < 0,05$). Следует отметить, что в тесте с отрицательным подкреплением (УРПИ) отличительных особенностей в обучении у трансгенных мышей отмечено не было. Лечение препаратом КАПАХ приводило к нормализации также таких показателей в группе ТМ, как длительность периодов замирания на модели «поведенческое отчаяние», симптомов тревожности и возбуждения в «Открытом поле» и «Крестообразном лабиринте», которые характерны для данного генотипа мышей на ранних (7,5 – 8) мес возрастных сроках (Семина и соавт., 2014).

Выводы. Применение КАПАХ в дозе 10 мг/кг нормализует дефицит поведения дабл-трансгенных мышей генотипа B6C3-Tg (APP695) 85Dbo Tg (PSENI) 85Dbo: (1) улучшает нарушенную память на модели с положительным подкреплением, (2) уменьшает симптомы депрессии и (3) снижает показатели возбуждения и тревожности.

Изучение возможности коррекции препаратом КАПАХ метаболических нарушений, вызванных воздействием гипобарической гипоксии у крыс

Семина И. И., Байчурина А. З., Тихонова Н. А., Шиловская Е. В., Плотникова А. В., Никитин Д. О.

Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, seminai@mail.ru

Актуальность. При гипоксических повреждениях различного генеза одним из центральных звеньев патогенеза является нарушение путей метаболизма, поэтому коррекция этих процессов с помощью фармакологических агентов может способствовать повышению устойчивости к гипоксическому воздействию и ускорению процессов адаптации. Гидразид (4-диметиламинофенил,2′-хлорэтокси)фосфорилуксусной кислоты (КАПАХ), находящийся на завершающей стадии доклинических испытаний, оказывает транквилизирующее, антидепрессивное и ноотропное действие. Проведенными ранее исследованиями нами было показано, что КАПАХ проявляет антигипоксические действие и улучшает обучение и память, нарушенные воздействием гипоксии (Семина И. И. и соавт., 1999, 2002).

Цель исследования — изучить возможность коррекции препаратом КАПАХ метаболических нарушений, вызванных воздействием гипобарической гипоксии у крыс.

Материалы и методы. Модель острой гипобарической гипоксии воспроизводили путем помещения крыс на 30 минут в специальную камеру, где, создавая отрицательное давление, имитировали подъем на высоту 8500 м. Забор крови производили через 3 ч после воздействия гипоксии при профилактическом (за 40 мин до помещения в барокамеру) введении КАПАХ (1 мг/кг в/б). Определяли активность аланиновой трансферазы (АЛТ), аспарагиновой трансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), содержание глюкозы, общего белка, триглицеридов, холестерина, мочевой кислоты. Биохимические исследования проводили на анализаторе Cobas Integra 400 Plus фирмы Hoffman La Roche (Швейцария) с использованием монотестов той же фирмы.

Результаты и их обсуждение. Воздействие на крыс в течение 30 мин гипобарической гипоксии приводило к нарушению общего состояния животных: акроцианозу, одышке, резкому снижению двигательной активности, появлению «бокового положения», увеличению количества дефекаций. Эти изменения сопровождались изменениями биохимических показателей. Через 3 часа после воздействия острой гипоксии в сыворотке крови повысилась активность АЛТ и АСТ (соответственно в 1,4 и 1,5 раза, $p < 0,05$), ЛДГ (в 1,4 раза, $p < 0,05$) и ЩФ (в 1,8 раза, $p < 0,05$. Кроме того, в 1,5 раза ($p < 0,05$) снизилась концентрация триглицеридов и в 1,4 раза повысилась концентрация холестерина ($p < 0,05$); увеличилось соотношение холестерин/триглицериды. Остальные показатели не отличались от таковых у интактных крыс.

В группе крыс, которым вводили КАПАХ, большинство показателей не отличались от интактных значений, за исключением уровня активности АЛТ, который оставался повышенным. Кроме того, было отмечено снижение концентрации мочевины и креатинина даже по сравнению с интактными животными.

Выводы. КАПАХ за 40 минут до гипоксического воздействия предотвращает повышение активности ферментов АСТ, ЛДГ, ЩФ в сыворотке крови крыс, что, вероятно, обусловлено его мембраностабилизирующим действием, нормализует в сыворотке крове крыс концентрацию триглицеридов холестерина и вызывает снижение концентрации мочевины и креатинина.

Антистрессорный эффект экстракта Астрагала лисьего

Сергалиева М. У., Самотруева М. А.

Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, charlina_astr@mail.ru

Актуальность. Одной из наиболее актуальных и интересных проблем XXI века является проблема углубленного изучения особенностей развития стресс-индуцированных реакций. В связи с ростом числа информационных технологий, увеличением объема поступающей информации, ускорением темпа и потребностей жизни в структуре стресс-повреждающего влияния все большую актуальность приобретает, так называемый информационный стресс. Патологические проявления неблагоприятного воздействия информационного стресса развиваются при сочетании факторов информационной триады, включающей в себя объем информации, время необходимое для ее обработки и, что еще немаловажно, мотивация для принятия оптимального решения. Многочисленными исследованиями установлено, что стресс оказывает влияние на все интегративные системы организма, поэтому поиск средств профилактики и коррекции стрессогенных повреждений на сегодняшний день является актуальным направлением медико-биологических наук.

С целью повышения устойчивости организма к воздействию стрессорных факторов применяются различные антистрессорные препараты, в том числе и растительные адаптогены. Перспективными являются растения рода Астрагал (Astragalus), в частности Астрагал лисий, произрастающий на территории Астраханской области. Различные представители рода Астрагал имеют богатый химический состав (флавоноиды, алкалоиды, сапонины, органические кислоты, аминокислоты, дубильные вещества идр.), обеспечивающий разносторонние фармакологические эффекты.

Цель работы — изучение антистрессорной активности экстракта травы Астрагала лисьего (Astragalus vulpinus Willd) в условиях информационного стресса.

Материалы и методы. Эксперименты были проведены на белых крысах-самцах 6 – 8 месячного возраста. Животные содержались в стандартных условиях при разделении на группы по 10 особей. Первую группу составляли интактные животные; вторую — особи, которые подвергались воздействию информационного стресса на протяжении 20 дней; третью — животные, получавшие внутрижелудочно в течение 14 дней экстракт Астрагала лисьего в дозе 50 мг/кг на фоне двадцатидневного информационного стресса. Информационный стресс был смоделирован с применением многоальтернативного пищедобывательного лабиринта, при этом его структура менялась ежедневно. В качестве доказательств антистрессорного эффекта экстракта Астрагала лисьего были изучены следующие показатели: масса надпочечников, количество эозинофилов в периферической крови и степень язвенного поражения слизистой оболочки желудка. Полученные результаты были статистически обработаны с применением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты и их обсуждение. В условиях информационного стресса у животных было доказано формирование стресс-реакции, что проявлялось в развитии «стрессорной триады», проявляющейся увеличением массы надпочечников на 48 %, снижением количества эозинофилов в крови — на 54 % и увеличение количества изъязвлений слизистой желудка в 3,5 раза по сравнению с интактной группой. Введение экстракта травы Астрагала лисьего на фоне информационного воздействия привело к снижению проявлений стресс-реакции: уменьшение массы надпочечников на 23 % и выраженности эрозивно-язвенного поражения слизистой желудка — на 50 %, а также увеличение уровня эозинофилов в крови на 67 % относительно стрессированных особей.

Выводы. Установлено, что экстракт травы Астрагала лисьего в условиях информационного стресса проявляет антистрессорный эффект, способствуя нивелированию показателей «стрессорной» триады.

Изучение влияния экстракта Астрагала лисьего на процессы перекисного окисления липидов в гипоталамусе в условиях информационного стресса

Сергалиева М. У., Шур Ю. В., Самотруева М. А.

Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, flora-888@mail.ru

Актуальность. Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является изучение механизмов стресс-индуцированных реакций, а также разработка методов фармакологической коррекции нарушенных в условиях стресса функций организма. Высокая информационная нагрузка и ускорение ритма жизни современного человека приводят к развитию информационного стресса (ИС), занимающего важное место в структуре стресс-повреждающих воздействий. Общим неспецифическим проявлением воздействия различных видов стресса на важнейшие регулирующие системы организма является повышение интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ), что влечет за собой изменение функциональности на клеточном, тканевом и органном уровнях. Известно, что механизм реализации стресс-реакции запускается в гипоталамусе, формирующем адекватную нейроэндокринную реакцию, способствующую оптимизации ответа центральной нервной системы (ЦНС) на сдвиги гомеостаза при стрессе. Поэтому функциональное состояние гипоталамуса в этих условиях представляется очень важным и требует проведения фармакологической коррекции.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния экстракта травы Астрагала лисьего (Astragalus vulpinus Willd) на процессы ПОЛ и активности каталазы в гипоталамической области головного мозга крыс в условиях ИС.

Материалы и методы. Исследование проведено на белых нелинейных крысах-самцах (6 – 8 мес.), разделенных на 3 группы (n = 10): 1-я — интактные животные; 2-я — животные, подвергнутые воздействию информационного стресса, который моделировали в многоальтернативном пищедобывательном лабиринте (20 дней); 3-я — особи, получавшие экстракт Астрагала лисьего внутрижелудочно (14 дней) в дозе 50 мг/кг/сут и подвергавшиеся воздействию ИС (20 дней).

Определяли интенсивность ПОЛ в гипоталамической зоне спектрофотометрическим методом по следующим показателям: исходный уровень ТБК-реактивных продуктов, скорость спонтанного и индуцированного аскорбатом и ионами железа ПОЛ, а также уровень активности каталазы. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007, BIOSTAT 2008 Professional 5.8.4.3. с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты и их обсуждение. В группе животных, находившихся в условиях ИС наблюдалось повышение исходного уровня ТБК-реактивных продуктов на 36 % ($p < 0{,}05$), скорости спонтанного ПОЛ — на 67 % ($p < 0{,}001$) и скорости аскорбатзависимого ПОЛ — на 37 % ($p < 0{,}05$) по сравнению с контрольной группой крыс. Уровень активности каталазы в группе «стресс» увеличился на 40 % по сравнению с контролем ($p < 0{,}05$). При введении экстракта Астрагала лисьего в условиях информационной нагрузки отмечалось уменьшение исходного уровня ТБК-реактивных продуктов на 17 % ($p > 0{,}05$), скоростей спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ на 70 % ($p < 0{,}01$) и 35 % ($p < 0{,}05$) соответственно по отношению к стрессированным животным. В группе животных, подвергшихся коррекции экстрактом Астрагала в условиях стресса, активность каталазы уменьшилась на 46 % ($p < 0{,}01$) по сравнению с животными группы «стресс».

Выводы. Таким образом, установлено, что экстракт Астрагала лисьего обладает антиоксидантными свойствами и способен ингибировать процессы ПОЛ при информационном стрессе.

Проблемы и перспективы создания препаратов для профилактики онкологических процессов

[1]Сергеев А. В., [1]Соколов Н. Ю., [2]Погабало А. В, [2]Дурнев С. О, [2]Погабало К. А, [2]Слюсарь О. И.

[1]*ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, sergeev43@mail.ru;*
[2]*Медицинский университет «Реавиз», Москва, pogabalo@mail.ru*

Актуальность. Профилактика, диагностика и комплексное лечение злокачественных новообразований (ЗНО) являются приоритетными направлениями современной онкологии. В связи с этим вопросы профилактики ЗНО приобретают все большее значение, химиопрофилактика рака (Cancer Chemoprevention) является вполне сложившимся самостоятельным направлением онкологии, посвященным поиску средств первичной профилактики ЗНО. Дополнительное введение БАВ, обладающих антиканцерогенными, иммуномодулирующими, антитоксическими свойствами, должно повышать противоопухолевый потенциал организма. В НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина на протяжении ряда лет разработано более 10 лечебно-профилактических препаратов: бета-каротин (БК) по ВФС, а также серия комплексных препаратов на основе БК и других БАВ («Бетаск», «Каскатол» (КСТ), «Каскорутол» и др.) На основе фитоэкстрактов созданы препараты «Солодка» (СОЛ), «Эхинацея»), «Шиповник», «Розолакрит» (РЛК), «Чаговит» (ЧГВ), «Чаголюкс» и др. По всем препаратам проведены необходимые фармацевтические и медико-биологические исследования. Медико-биологические свойства препаратов и их отдельных компонентов изучались нами на моделях, позволяющих установить их антиканцерогенные, антимутагенные, иммуномодулирующие и антитоксические свойства совместно с кафедрами фармакологии Архангельского, «Реавиз», Северо-Осетинского медицинских университетов.

Цель. Доклиническое статистическое изучение на лабораторных животных антиканцерогенной активности препаратов КСТ, СОЛ, ЧГВ.

Материалы и методы. На различных моделях химического канцерогенеза доказано, что длительное введение препаратов КСТ, СОЛ, ЧГВ статистически достоверно снижало число индуцированных опухолей у животных, их множественность, увеличивало латентный период появления опухолей и удлиняло продолжительность жизни животных. Все препараты и их отдельные компоненты снижали на 30 – 40 % число хромосомных аберраций в клетках костного мозга мышей и крыс, индуцированных циклофосфаном или канцерогеном, а сами при длительном введении не обладали мутагенным действием.

Результаты. Показано, что разработанные препараты обладают широким спектром иммуномодулирующей активности и способны корректировать вторичный иммунодефицит, индуцированный аранозой или циклофосфаном. Многократное введение препаратов уменьшало токсикоз, связанный с прогрессированием лимфолейкоза Р388, подтверждением чему служила тенденция к увеличению средней продолжительности жизни животных и нормализация детоксикационной функции организма. На моделях хронической свинцовой интоксикации у крыс и мышей показано, что препараты КТЛ, РЛК и ЧГВ увеличивали продолжительность жизни животных, корректировали потерю массы тела, повышали число эритроцитов и гемоглобина крови, уменьшали проявление иммунодепрессии.

Выводы. Проведена оценка возможности использования разработанных препаратов в группах онкологического риска. Препараты КСТ, ЧГВ и СОЛ были эффективны при длительном использовании у «злостных курильщиков», пациентов с мастопатиями и гиперплазией предстательной железы. Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что разработанные препараты можно рассматривать в качестве потенциальных средств ХПР.

Разработка методики оценки содержания родственных примесей в субстанции нового оригинального анксиолитика ГМЛ-1

Сергеева М. С., Грушевская Л. Н., Гаевая Л. М., Пятин Б. М., Илларионов А. А., Денисенко Е. Д.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва

Актуальность. В отделе химии НИИ фармакологии имени В. В. Закусова синтезировано новое соединение, обладающее анксиолитической активностью, ГМЛ-1. Одним из важнейших условий внедрения потенциального лекарственного средства в медицинскую практику является установление научно-обоснованных норм его качества. При этом на этапе фармацевтической разработки особое внимание уделяется изучению и стандартизации примесного профиля субстанции.

Цель. Разработка методики оценки содержания родственных примесей в субстанции ГМЛ-1 с помощью метода ВЭЖХ.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись: субстанция ГМЛ-1, исходные и промежуточные продукты ее синтеза — морфолид бензойной кислоты (I), пирролфенилкетон (II), N-бензил-N-метиламин (III), бензилметиламид акриловой кислоты (IV), бензилметиламид 2,3-дибромпропионовой кислоты (V), бензилметиламид 2-азидоакриловой кислоты (VI) Анализ выполнен на жидкостном хроматографе со спектрофотометрическим детектором Agilent Technologies 1260 Infinity. Для оценки хроматографической чистоты субстанции были выбраны следующие условия: стальная колонка 150 × 4,6 мм BDS Hypersil C18, 5 мкм (Thermo Scientific), подвижная фаза — смесь 0,02М раствора калия гидрофосфата одноосновного (pH 4,75), ацетонитрила и метанола (75:75:50). Режим элюирования изократический, скорость потока подвижной фазы — 1 мл/мин, температура колонки комнатная, объем пробы 20 мкл. Растворитель для проб — подвижная фаза. Основываясь на максимумах поглощения УФ-спектров ГМЛ-1 и его примесей в качестве аналитической была выбрана длина волны 210 нм.

Результаты и их обсуждение. В указанных выше условиях относительные времена удерживания примесей I, II, III, IV, V и VI составляли около 0,22; 0,32; 0,19; 0,26; 0,43 и 0,35, соответственно. Для оценки содержания примесей в субстанции был использован метод внешнего стандарта (стандарт — раствор рабочего стандартного образца (РСО) субстанции ГМЛ-1). С целью выбора концентрации раствора РСО была изучена зависимость площади пика ГМЛ-1 от концентрации его растворов, показано, что линейная зависимость находится в пределах интервала концентраций от 0,0005 до 0,05 мг/мл. В результате проведенных исследований была выбрана рабочая концентрация испытуемого раствора — 1 мг/мл и концентрация раствора РСО – 0,01 мг/мл. Хроматографическая система считалась пригодной если: эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику ГМЛ-1, составляла не менее 10000 теоретических тарелок, относительное стандартное отклонение площади пика ГМЛ-1 не превышало 1 %; фактор асимметрии пика ГМЛ-1 составлял 1,0 ± 0,1 и относительное время удерживания примеси III относительно времени удерживания ГМЛ-1 составляло 0,19 ± 0,01. С помощью разработанной методики в серийных образцах субстанции ГМЛ-1 было обнаружено до 15 примесей, содержание которых не превышало контролируемого предела, установленного ГФ РФ 13 издания, 0,05 %. Содержание примеси с относительным временем удерживания около 0,52 в не превышало 0,1 %. Также были обнаружены две примеси, содержание которых превышало 0,1 %. Относительные времена удерживания этих примесей составляли около 1,76 и 1,85. Сумма примесей во всех образцах субстанции не превышала 1,0 %.

Выводы. Разработана методика определения родственных примесей в субстанции ГМЛ-1 методом ВЭЖХ, по результатам анализа серийных образцов субстанции установлены предварительные нормы содержания родственных примесей: «Единичной примеси — не более 0,6 %, сумма примесей — не более 1,0 %».

Факторы, влияющие на взаимозаменяемость ингибиторов протонной помпы

[1,2]Сереброва С. Ю., [1,2]Прокофьев А. Б., [1]Красных Л. М., [1]Василенко Г. Ф., [2]Смолярчук Е. А., [2]Кургузова Д. О., [2]Барков А. О.

[1]ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России», Москва, doctorsmail@mail.ru;
[2]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Актуальность. Порядок оценки взаимозаменяемости, регламентированный Федеральным законом от 22.12.2014 г. № 429, не предотвращает возможности влияния ряда патологических процессов на взаимозаменяемость лекарственных препаратов, установленную на основании исследований биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев.

Цель. Оценить влияние патологического дуоденогастрального рефлюкса и фармакологической кислотосупрессии на растворение оригинального и воспроизведенных препаратов омепразола как первого препарата в группе ингибиторов протонной помпы в модифицированном Тесте сравнительной кинетики растворения, моделирующем указанные патологические процессы.

Материалы и методы. Изучали кинетику растворения оригинального (РП) и 4 воспроизведенных (ВЛС1, ВЛС2, ВЛС3, ВЛС4) препаратов омепразола разных производителей в умеренно кислой среде, имитирующей среду желудка при медикаментозной кислотосупрессии, и на модели патологического дуоденогастрального рефлюкса. Методом ВЭЖХ определяли концентрации омепразола в аликвотах, отбираемых через 0, 4, 10, 15, 20, 30, 45, 60 мин из раствора с pH = (7,0 ± 0,05) после 2-часовой экспозиции при pH = (1,2 ± 0,05) или pH = (4,0 ± 0,05). 4 мин — время воздействия патологического дуоденогастрального рефлюкса на лекарственную форму омепразола.

Результаты и их обсуждение. После экспозиции при pH = (1,2 ± 0,05) и перемещения в раствор с pH = (7,0 ± 0,05) через 4 минуты в раствор перешло (80,8 ± 3,6 %) омепразола из ВЛС3 и (82,5 % ± 1,7 %) из ВЛС4. Из РП, ВЛС1 и ВЛС2 омепразол начал высвобождаться через 10 мин, и к 30 мин в раствор перешло соответственно (83,5 ± 2,9), (88,2 ± 2,2) и (82,8 ± 5,3) % искомого вещества. Показатели кинетики высвобождения омепразола из РП и ВЛС2 были сходными. Фактор сходимости (f_2) в парах РП-ВЛС1, РП-ВЛС2, РП-ВЛС3, РП-ВЛС4 составил соответственно 48,8; 75,5; 26,0; 28,7 при норме 50 – 100. При экспозиции в растворе с pH 4,0 ± 0,05 из РП, ВЛС2, ВЛС4 не происходило высвобождения омепразола. При тестировании ВЛС3 визуально наблюдалась отчетливая деградация и полное разрушение пеллет препарата, однако методом ВЭЖХ омеразол в аликвотах не определялся (очевидно образовывались дериваты кислотонеустойчивого омепразола в умеренно кислой среде). При последующем перенесении РП, ВЛС1, ВЛС2, ВЛС4 в раствор с pH = (7,0 ± 0,05) омепразол через 30 минут переходил в раствор в количестве соответственно (85,4 ± 2,9), (89,1 ± 1,6), (88,4 ± 3,2) и (84,4 ± 0,3) %. Схожая кинетика растворения наблюдалась у РП и ВЛС2. f_2 в парах РП-ВЛС1, РП-ВЛС2, РП-ВЛС4 составил соответственно 47,0; 61,3; 25,2. Фармацевтически эквивалентным оригинальному препарату в экспериментальных условиях был только препарат ВЛС2. ВЛС3 и ВЛС4 разрушались в условиях среды растворения, моделирующих патологический дуоденогастральный рефлюкс. ВЛС4, кроме того, разрушался в условиях среды растворения, моделирующих среду желудка при курсовом применении антисекреторных препаратов.

Выводы. В модифицированном Тесте сравнительной кинетики растворения, моделирующем условия среды желудка при патологическом дуоденогастральном рефлюксе и курсовом применении антисекреторных препаратов, показана возможность влияния указанных явлений, характерных для больных с кислотозависимыми заболеваниями, на взаимозаменяемость некоторых препаратов омепразола, — представителя фармакологической группы ингибиторов протонной помпы.

Антитромбогенная активность дигидрокверцетина и его композиций с липоевой кислотой и арабиногалактаном на модели венозного тромбоза у крыс

Сидехменова А. В., Шаманаев А. Ю., Плотников М. Б.

НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск
sidehmenova@yandex.ru

Актуальность. Хроническая венозная недостаточность является распространённым заболеванием периферических сосудов и характеризуется прогрессивным течением и развитием осложнений. Основой патогенеза хронической венозной недостаточности является венозный стаз, который в сочетании с повреждением сосудистой стенки и повышением свертываемости крови может приводить к развитию тромбоэмболических осложнений. В связи с этим разработка новых флеботропных средств, обладающих комплексным действием, в том числе и антитромбогенным, является актуальной.

Цель работы — исследование антитромбогенной активности композиций на основе дигидрокверцетина с липоевой кислотой или арабиногалактаном на модели венозного тромбоза.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 20 крысах Wistar массой 300 – 320 г. Животным опытной группы в течение 7 суток ежедневно внутрижелудочно вводили дигидрокверцетин (50 мг/кг), композицию дигидрокверцетина (50 мг/кг) и липоевой кислоты (50 мг/кг), композицию дигидрокверцетина (50 мг/кг) и арабиногалактана (250 мг/кг) в виде взвеси в 1 % крахмальной слизи; животные контрольной группы получали 1 % крахмальную слизь в эквиобъемном количестве. Через час после последнего введения моделировали венозный тромбоз методом описанным Reyers, et al. [1989]. Для этого животных наркотизировали (уретан, внутрибрюшинно 1 г/кг), вскрывали брюшную полость, выделяли полую вену, и перевязывали ее хлопковой нитью дистальнее левой почечной вены. После чего брюшную полость послойно ушивали. Через 2 часа проводили лапаротомию, участок вены длинной 7 мм иссекали. Тромб выделяли из просвета сосуда, избыток крови удаляли фильтровальной бумагой. Оценивали массу влажного тромба [Gerhard, 2008]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 8.0». Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего значения. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический Mann – Whitney U test.

Результаты. Стаз, вызванный перевязкой полой вены у крыс, приводил к формированию тромбов со средней массой 6,5 ± 0,8 мг. Профилактическое введение дигидрокверцетина в дозе 50 мг/кг в течение 7 суток ограничивало тромбообразование. Масса тромба у животных, получавших дигидрокверцетин, была меньше на 46 % по сравнению с массой тромба животных в контрольной группе ($p \leq 0{,}05$). Введение композиций дигидрокверцетина с липоевой кислотой и дигидрокверцетина с арабиногалактаном приводило к достоверному снижению массы тромба по сравнению с контрольным значением на 61 % и 51 % соответственно. Достоверных различий между опытными группами выявлено не было.

Выводы. Таким образом, дигидрокверцетин проявляет выраженную антитромбогенную активность на модели венозного тромбоза индуцированного стазом, которая сохраняется в композициях с липоевой кислотой и арабиногалактаном.

Исследование фармакокинетических свойств рекомбинантного полипептида АРНС3 при различных способах введения мышам CD-1

Скобцова Л. А., Дьяченко И. А.

Филиал Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Пущино, lyu2000@inbox.ru

Актуальность. Одним из перспективных источников для получения новых противовоспалительных и обезболивающих препаратов могут являться пептидные токсины природных ядов. Методом гетерологичной экспрессии в клетках *E. coli* получены рекомбинатные вещества (АРНС 1-3), являющиеся

природными модуляторами функциональной активности TRPV1 рецепторов, в ходе скрининговых исследований на анальгетическую активность выявлена молекула-лидер (АРНС3) с дальнейшим изучением ее эффективности и безопасности в экспериментах *in vivo*.

Цель. Проведение исследования фармококинетических свойств полипептида АРНС3 при подкожном, внутривенном и внутримышечном способах введения на мышах CD-1.

Материалы и методы. Для исследования концентрации в плазме крови тест-системы после введения исследуемого вещества АРНС3 в дозе 1 мг/кг, забирали кровь из орбитального синуса после помещения в CO_2-камеру. Забор крови проводили в сухие стерильные шприцы объемом 2,5 мл. Затем кровь из шприцов собирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА), центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин при 4 °С для получения плазмы, и хранили при –70 °С до момента единовременного анализа для всех образцов. Анализ концентрации исследуемого вещества проводили в лаборатории нейрорецепторов и нейрорегуляторов ИБХ РАН под руководством д.х.н. Козлова С. А. Количественная оценка исследуемого вещества в плазменных образцах проводилась с помощью внутреннего стандарта с построением калибровочной кривой в концентрациях 10, 50, 100, 500, 1000 и 5000 нг/мл.

Результаты и обсуждение. Забор крови осуществляли через: 15 мин, 1 час, 4 часа, 8 часов, 24 часа, 48 часов с момента введения полипептида. Забор крови дополнительно осуществляли через 72 часа и 96 часов после подкожного введения. График элиминации из кровотока строили, используя программу GraphPad (Prizm software). Определяли параметры: $AUC(0 \to \infty)$, нг час/мл (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация лекарственного вещества — время»), рассчитанное от момента введения до бесконечности. $T_{1/2}$ (час), период полувыведения — период, за который выводится половина введенной и всосавшейся дозы лекарственного вещества.

Внутривенное введение полипептида АРНС3 через 15 мин после введения, показало максимальную концентрацию в крови (6,6 ± 0,8 нг/мл). Через 1 час после введения обнаружено снижение концентрации в крови до 0,5 ± 0,1 нг/мл, 2 часам 0,08 ± 0,03 нг/мл, к 8 — му часу исследования только у одного животного из группы (n = 9) было обнаружено незначительное содержание исследуемого полипептида АРНС3.

Внутримышечное введение полипептида АРНС3 показало максимальную концентрацию после введения через 1 час (1,02 ± 0,6 нг/мл) и 2 часа (1,00 ± 0,35 нг/мл), к 4-му часу исследования наблюдали резкий спад концентрации (0,28 ± 0,13 нг/мл). Дальнейший анализ концентрации показал постепенное снижение концентрации и к 48-му часу концентрация составила (0,20 ± 0,06 нг/мл).

После подкожного введения максимальная концентрация полипептида наблюдается через 1 час после введения (1,22 ± 0,23 нг/мл). К 24 часу после введения концентрация полипептида стабилизируется (0,14 ± 0,07 нг/мл) и остается стабильной до окончания исследования (96 час — 0,13 ± 0,04 нг/мл).

Выводы. Таким образом, при внутривенном введении период полувыведения составил $T_{1/2}$ = 40,9 часа и площадь под кривой $AUC(0 \to \infty)$ = 279,4 нг час/мл, при внутримышечном введении $T_{1/2}$ = 512,7 часов и $AUC(0 \to \infty)$ = 772,1 нг час/мл, при подкожном введении $T_{1/2}$ = 335,3 часов и $AUC(0 \to \infty)$ = = 947,3 нг час/м.

Поиск новых мишеней для фармакологической коррекции метаболических нарушений и их осложнений

Скурихин Е. Г., Першина О. В., Пахомова А. В., Ермакова Н. Н., Крупин В. А., Ермолаева Л. А., Хмелевская Е. С., Пан Э. С., Кудряшова А. И., Рыбалкина О. Ю., Дыгай А. М.

НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, angelinapakhomova2011@gmail.com

Цель исследования — изучить регенеративный потенциал стволовых и прогениторных клеток поджелудочной железы и семенников при метаболических нарушениях.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на мышах линии C57BL/6. Метаболические нарушения (МН) моделировали стрептозотоцином и жировой диетой. В работе использовали биохимические, морфологические и иммуногистохимические методы исследования, цитометрическая оценка поверхностных антигенов, ИФА, культуральные методы и трансплантационный тест. Объектом исследования выступили костномозговые и тканеспецифические стволовые клетки (СК) и прогениторные клетки. Забор материала проводился на 40, 70-е сутки эксперимента.

Результаты и их обсуждение. При моделировании МН у мышей самцов линии C57BL/6 нарушался жировой метаболизм и развивалось воспаление в поджелудочной железе и семенниках. Набор воспалительных медиаторов указывал на хронизацию процесса воспаления. Факторы воспаления на фоне нарушения жирового обмена вызывали развитие диабетических изменений у животных (гипергликемия и нарушения глюкозотолерантного теста, инсулинорезистентность, патоморфологические изменения поджелудочной железы, уменьшение количества островковых β-клеток). Значение индекса HOMA B-cell, характеризующий функциональную активность β-клеток, в 2,67 раза превосходил таковое в интактном контроле на 40-е сутки эксперимента. Это указывает на формирование компенсаторной реакции поджелудочной железы в ответ на формирование симпатокомплекса диабета. Однако к 70-м суткам регистрировалось угасание активности β-клеток: в опытной группе HOMA B-cell значительно уменьшался по отношению к интактному контролю.

Хроническое воспаление и факторы диабета вызывали развитие нарушений репродуктивной системы у мышей самцов линии C57Bl/6, выражавшиеся в деструктивных изменениях канальцевого аппарата семенников, отеке интестициальной ткани, дегенеративных изменениях в клетках Лейдига, нарушении обмена тестостерона, сокращении площади микрососудистой сети в семенниках, развитии астено- и олигозооспермии, и инфертильности. Одновременно с МН, диабетом и нарушениями репродуктивной системы было обнаружено увеличение числа СК и прогениторных клеток поджелудочной железы и семенников. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* выявлена значительная активность предшественников гемангиогенеза (CD45–TER119–cKit-1+Flk-1+), прогениторных эндотелиальных клеток (CD45–CD31+), предшественников инсулин продуцирующих β-клеток (CD45–TER119–CD133+CD49flow), сперматогониальных СК (CD117–CD90+, CD117+CD90+): клональная активность, потенциал к самообновлению, дифференцировка в зрелые клетки, эффективное приживление в пораженных цитостатиках тканях. Все феномены указывают на запуск программы регенерации поджелудочной железы и тестикулярной ткани, и неоваскулогенеза с привлечением СК и прогениторных клеток. Между тем, нормализация метаболизма жиров, обмена глюкозы, инсулина и тестостерона, восстановление гисто-архитектоники (в том числе микроциркуляторной сети) поджелудочной железы и семенников не происходило. С нашей точки зрения, это связано с ингибирующим действием диабетических факторов и медиаторов воспаления на тканеспецифические СК и прогениторных клеток.

Выводы. Предшественники гемангиогенеза и инсулин-продуцирующие β-клетки, сперматогониальные СК выступают потенциальными мишенями для лекарственной коррекции МН и их осложнений.

Эндогенные стволовые клетки как основа для разработки принципиально новых патогенетически обоснованных методов диагностики, прогнозирования течения и терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

Скурихин Е. Г., Крупин В. А., Першина О. В., Пан Э. С., Пахомова А. В., Ермолаева Л. А., Ваизова О. Е., Жукова М. А., Небольсин В. Е., Дыгай А. М.

НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, eskurihin@inbox.ru

Актуальность. ХОБЛ представляет собой прогрессирующее заболевание легких с хроническим воспалением альвеолярной ткани. Терапия ХОБЛ основывается на использовании лекарственных средств (бронхолитики, вакцины, глюкокорти-

коиды, антибиотики, муколитики, иммунорегуляторы) и немедикаментозных подходах (оксигенотерапия, трансплантация легких и др.). Рассматривается возможность использования клеточной терапии. Известные подходы лечения улучшают качество жизни, функцию легких и физическую работоспособность, но полного выздоровления больного достичь не возможно. Новые эффективные пути терапии связывают с костномозговыми и тканеспецифическими стволовыми клетками (СК) и прогениторными клетками пациента.

Цель исследования. Исследовать костномозговые и тканеспецифичные СК и прогениторные клетки при моделировании симптомов ХОБЛ.

Материалы и методы. У мышей линии C57Bl/6 введением свиной панкреатической эластазы, экстрактом табачного дыма, ингибитора VEGF-рецептора (SU 5416), рекомбинантного мышиного белка MCP-1, D-галактозоамин гидрохлорида моделировали воспаление и эмфизему легких и изучали костномозговые и тканеспецифические стволовые клетки (СК) и прогениторные клетки мезенхимального, эндодермального и эктодермального происхождения. В работе использовали биохимические, морфологические и иммуногистохимические методы исследования, цитометрическую оценку поверхностных антигенов, ИФА, культуральные методы и трансплантационный тест. Изучена эффективность действия препаратов с различной фармакологической активностью на СК и прогениторные клетки *in vitro* и на моделях эмфиземы легких.

Результаты и их обсуждение. Получены данные о патогенетическом и регенераторном потенциале СК и прогениторных клеток мезенхимального, эндодермального и эктодермального происхождения в условиях моделирования таких симптомов ХОБЛ как воспаление, нарушение микроциркуляторного русла, апоптоза альвеолярных клеток, разрушение эластичной матрицы легких и эмфизема легких. Изучена роль Notch1 сигналинга в жизнедеятельности СК и прогениторных клеток при моделировании симптомов ХОБЛ. Выявлены потенциальные прогностические критерии (СК, прогениторные клетки) осложнений ХОБЛ. Разработана оригинальная тест-система для оценки эффективности препаратов с регенеративной активностью *in vitro* при заболеваниях легких. Предложены новые принципы управления СК и прогениторными клетками медикаментозными средствами для стимуляции ангиогенеза и регенерации альвеолярного эпителия.

Выводы. Изучение костномозговых и тканеспецифичных стволовых и прогениторных клеток на различных моделях воспаления и эмфиземы легких *in vitro* и *in vivo* позволило разработать новые подходы ускорения естественных процессов регенерации альвеолярной ткани при ХОБЛ.

Нормобарическая гипоксическая тренировка усиливает нейропротекторный и антиамнестический эффекты нооглютила у животных с черепно-мозговой травмой

Слободенюк Т. Ф., Белозерцев Ю. А.

Читинская государственная медицинская академия, Чита, slobod08@mail.ru

Актуальность. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к категории наиболее тяжелых заболеваний. По мнению ряда авторов, нет убедительных доказательств, что нейропротекторы улучшают исходы у пострадавших с ЧМТ. Следовательно, актуальной задачей является поиск новых подходов к нейропротекторной терапии травмы мозга. В этом плане может быть перспективно применение нормобарической гипоксической тренировки (ГТ), способной положительно влиять на адаптивные реакции организма при различных формах патологии.

Цель. Исследовать влияние ГТ на нейропротекторные и антиамнестические свойства нооглютила при экспериментальной ЧМТ.

Материалы и методы. Исследования выполнены на белых лабораторных мышах массой 20 – 30 г, которым наносили контактную черепно-мозговую травму под нембуталовым наркозом в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно. ГТ осуществляли в циклично-фракционированном режиме по 9 циклов подряд каждые сутки в гермокамере объемом 250 мл со 2 по 12 сутки от момента нанесения ЧМТ. Нооглютил в дозе 100 мг/кг вводили за 30 минут до проведения ГТ. Для определения антиишемической активности препарата использовали декапитационную модель глобальной ишемии головного мозга. Оценивали продолжительность гаспинга. Антигипоксическую активность нооглютила определяли по продолжительности резервного времени (РВ) жизни животных в условиях нормобарической гермокамеры. Для оценки состояния когнитивных функций у экспериментальных животных использовали стандартную методику условной реакции активного избегания (УРАИ). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Microsoft Office 2000». Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и непараметрическому критерию (U) Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у животных с ЧМТ нооглютил увеличивал на 42 % в сравнении с контролем устойчивость к острой гипоксии и на 53,8 % к глобальной ишемии ($P < 0,05$). В следующей серии опытов обнаружено, что нооглютил оказывал стимулирующее действие на выработку УРАИ сокращая число проб, необходимых для достижения критерия обучения, на 34 % ($P < 0,05$) и достоверно увеличивал показатель воспроизведения через 7 суток на 24 %. Изолированная нормобарическая ГТ, применяемая у травмированных животных, увеличивала продолжительность РВ и гаспинга на 36,5 % и 15,4 % соответственной ($P < 0,05$), при этом не улучшала когнитивные функции у мышей с ЧМТ. Устойчивость к гипоксии у животных после назначения комбинации ГТ с нооглютилом возрастала, в сравнении с результатами изолированной ГТ и изолированного применения нооглютила. Резервное время жизни после применения комбинации нооглютила с ГТ увеличивалось в сравнении с контролем на 62,7 %. ГТ также усиливала антиишемическое действие нооглютила. Продолжительность гаспинга после курсового применения ГТ с нооглютилом достоверно превышала показатели контроля на 75,5 %. При анализе показателей обучения УРАИ выявлено, что на фоне ГТ и нооглютила происходило восстановление когнитивных функций до уровня интактных животных.

Выводы. ГТ усиливает антигипоксическое и антиишемическое действие нооглютила. Нооглютил в сочетании с ГТ полностью восстанавливают обучение и отсроченное воспроизведение УРАИ у животных с экспериментальной ЧМТ.

Применение фармакогенетического тестирования для подбора индивидуальной дозы 5-фторурацила и капецитабина при лечении рака молочной железы с учетом этнических особенностей в Республике Саха (Якутия)

[1]Слободенюк Е. В., [1,2]Рудых З. А., [2]Чертовских Я. В., [2]Попова Н. В., [3]Иванова Ф. Г. [2]Хаптагаева М. Н.

[1]*Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск, helena-slobodenuk@mail.ru;*
[2] *«Центр персонализированной медицины» ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3» Якутск, vitae003@rambler.ru;*
[3] *ГБУ РС (Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер».*

Актуальность. В Республике Саха (Якутия) (19,2 %), как и в Российской Федерации, (20,9 %) рак молочной железы (РМЖ) являются ведущей онкологической патологией у женского населения [А. Д. Каприна, В. В. Старинский, Г. В. Петрова 2017 г.; Томский М. И., Иванов П. М., Киприянова Н. С. 2014 г.]. В современной терапии онкологических больных ведущее место занимает химиотерапия. Однако негативной стороной химиотерапии являются побочные эффекты противоопухолевых лекарственных средств, обусловленные низкой селективностью большинства цитостатиков. Также эффективность и переносимость одних и тех же лекарственных средств у различных больных неодинаковы, эти отличия определяются генетическими факторами, детерминирующими процессы метаболизма. Закономерности, выявляемые фармакогенетикой, позволяют врачу индивидуально подходить к выбору как самих лекарственных средств, так и их доз у каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию [Weber W. W. 1997, Д. А. Сычев 2013 г]. В метаболизме 5-фторурацила установлено влияние аллельных вариантов (полиморфизмов), гена DPYD кодирующего фермент дигидропиримидиндигидрогеназу (ДПД), который осуществляет биотрансформацию 5-фторурацила и капецитабина до неактивных метаболитов. Приблизительно 3 – 8 % пациентов имеют гене-

тические вариации DPYD, которые обуславливают тяжелые токсические реакции — в редких случаях 5-фторурацил у таких людей даже в низкой дозе может привести к летальному исходу.

Цель. Изучить частоту носительства аллельных вариантов (полиморфизмов) G735A гена DPYD в популяции больных РМЖ Республики Саха (Якутия) с учетом этнических особенностей.

Материал и методы. В исследование было включено 46 пациентов прошедших фармакогенетическое тестирование для индивидуального подбора дозы 5-фторурацила и капецитабина с раком молочной железы из них 18 коренные жители саха (якуты) и 28 русские.

Результаты и их обсуждение. Нами выявлено, наличие комбинации аллелей GA и AA по полиморфному маркеру G735A гена DPYD*2A у 30,44 % (n = 14) всех исследованных пациентов ассоциированной с замедленным типом биотрансформации 5-фторурацила с участием фермента ДПД, что является высоким риском развития выраженных побочных лекарственных реакций (прежде всего нейротоксичности и др.). У пациентов коренных жителей саха комбинации аллелей GA и AA встречается чаще на 4,76 %, чем у пациентов русской популяции. Установленный дефицит ДПД противопоказанием к применению данного лекарственного препарата.

Выводы. Применение фармакогенетического тестирования в практике подбора индивидуальной дозы 5-фторурацила и капецитабина с учетом этнических особенностей населения Республики Саха (Якутия) в лечении РМЖ имеет большое значение так как обеспечит максимально эффективную и безопасную фармакотерапию, минимизирует частоту проявления побочных явлений за счет их прогнозирования, снизит финансовые затраты на лечение нежелательных лекарственных реакций.

Трудности и возможности фармакотерапии злокачественных новообразований

Слобожанин А. А.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, A.Slobozhanin@szgmu.ru

Актуальность. Одной из проблем фармакотерапии злокачественных опухолей является их резистентность к препаратам. Некоторые злокачественные клетки врожденно устойчивы к препарату, другие находятся в фармакологических убежищах (например, ЦНС), где трудно достичь эффективных и переносимых концентраций препарата. У некоторых типов опухолей развивается приобретенная устойчивость к отдельным препаратам. Встречаются фенотипы с множественной устойчивостью к препаратам различной структуры. Обычно резистентность основывается на изменении генетического аппарата клеток опухоли и обусловлена увеличенной экспрессией нормального гена гликопротеина клеточной поверхности, вовлеченного в выведение различных чужеродных молекул (включая противоопухолевые средства) из клеток. Другой механизм резистентности включает изменения в топоизомеразе II, которая устраняет повреждения, вызванные в ДНК противоопухолевыми препаратами. И еще одна трудность химиотерапии заключается в том, чтобы найти средства, избирательно токсичные для раковых клеток и безопасные для здоровых тканей.

Цель работы. На основе анализа научных данных оценить трудности и возможности фармакотерапии злокачественных новообразований. **Материалы и методы.** Научные работы и собственный сравнительный анализ работ других авторов.

Результаты и обсуждение. Возможно преодолеть устойчивость опухолевых тканей к химиотерапии поможет использование блокаторов кальциевых каналов и средств, ингибиторов других мембранных транспортеров. Эффективным может быть использование комбинации средств-синергистов с различной токсичностью и механизмами действия. Синтезированы некоторые пептиды и протеины методами рекомбинантной ДНК и моноклональных антител, перспективные для дальнейшего изучения. Другим направлением исследований методов терапии рака является генная терапия. Известно, что некоторые гены клеток млекопитающих являются гомологичными трансформирующимся генам РНК-вирусов, и вызывают онкогенные превращения. Эти онкогены, кодируя специфические факторы роста и их рецепторы, могут увеличивать число генных копий или модифицироваться в злокачественных клетках. Другой класс генов, гены-супрессоры, подавляющие опухолевый рост, могут быть уничтожены или повреждены, что ведет к неопластическим изменениям. Эти гены под действием канцерогенов внешней среды способны мутировать в онкогены и повышать риск возникновения трансформаций нормальных клеток в неопластические, до и во время деления. Разрабатываются следующие классы препаратов: — Индукторы дифференцировки, предназначенные сформировать конечную клеточную стадию с минимальным пролиферативным потенциалом или без него. — Антиметастатические средства, предназначенные для нарушения способности опухоли к метастазированию. — Специфические гипоксичные средства против стволовых клеток опухоли, созданные для преодоления устойчивости клеток. — Средства, увеличивающие радиочувствительность опухолевых клеток. — Средства радиозащиты клеток нормальных тканей.

Выводы. «Модификаторы биологического ответа», которые изменяют метаболические и иммунологические взаимодействия опухоли и хозяина наиболее перспективны для оптимизации эффективности лечения злокачественных опухолей.

Разработка и апробация новых способов моделирования у белых крыс патологического состояния, возникающего в клинической практике при длительном применении противотуберкулёзных препаратов

Смирнов Н. А., Кербенёв Э. Е., Боброва Т. И., Куликов С. В.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, smirnovvv.n@mail.ru

Целью проведённых исследований было создание новой методики моделирования у лабораторных животных патологического состояния, аналогичного тому, которое возникает у больных вследствие длительного применения комплекса противотуберкулёзных препаратов. Подобное моделирование необходимо для объективной экспериментальной оценки лекарственных средств, предлагаемых для ослабления побочных эффектов от комбинированной противотуберкулёзной терапии. В результате проведения четырёх серий экспериментов, поставленных на 320 белых крысах, были разработаны два новых варианта моделирования у лабораторных животных отмеченного патологического состояния, являющегося экспериментальным аналогом клинической ситуации, возникающей вследствие длительного курса комбинированной противотуберкулёзной химиотерапии. Основными особенностями методик проведения предлагаемых вариантов модельной патологии в отличие от существующего аналога (Сливка Ю. И., 1989), являлось повышение дозировок изониазида и рифампицина, удлинение срока воздействия с двух до трёх недель, а также добавление в качестве потенцирующего фактора хронической алкогольной интоксикации. За счёт отмеченных модификаций было достигнуто более жёсткое воздействие, которое в отличие от аналога сопровождалось частичной (до 30 % случаев) летальностью подопытных крыс, отрицательной, а не положительной динамикой их веса. Кроме того, для разработанных модельных патологий был характерен специфический сдвиг биохимических показателей крови, свидетельствующий о более выраженном по сравнению с аналогом поражении у лабораторных животных печени, почек и поджелудочной железы. Первый вариант предлагаемой модели создавал более жёсткую разновидность воздействия и предполагал внутрижелудочное введение доступного, дешёвого, но плохо растворимого рифампицина в дозировке 250 мг/кг. Во втором более «мягком» варианте моделирования, сопровождавшимся снижением уровня летальности до 10 %, применялся хорошо растворимый, но более дорогой аналог рифампицина — препарат отофа в дозировке 125 мг/кг. Апробация первого варианта модели позволила выявить преимущества недавно запатентованных для ослабления побочных эффектов противотуберкулёзной терапии мексидола (патент RU 2189817, 2002) и глутоксима (патент RU 2197984, 2003) по сравнению с широко используемым для этой цели препаратом эссенциале. Применение в эксперименте новых препаратов, в отличие от традиционного лекарственного средства, позволяло повысить выживаемость лабораторных животных до 90 %, существенно снизить потерю их веса и достоверно приблизить к норме исследуемые биохимические параметры крови. Апробация второго способа моделирования по результатам оценки биохимических пара-

метров крови, а также данных морфологических исследований, объективно доказала адекватность применения и этого, менее интенсивного варианта экспериментального воздействия. В частности, было зафиксировано достаточно полное соответствие характерных изменений биохимических параметров крови и морфологических изменений печени крыс по сравнению с типичными изменениями, которые регистрируются в этом органе у пациентов фтизиатрических клиник после проведения длительной противотуберкулёзной терапии. Более того, эта серия экспериментов позволила выявить высокую эффективность защитного действия в условиях изучаемой патологии у ранее не предлагавшихся по этому показанию некоторых пептидных препаратов.

Экспериментальное изучение эффективности и безопасности пептидного препарата с возможной противовоспалительной активностью на модели химического артрита у белых лабораторных крыс

Смирнов Н. А., Куница З. А., Степанова А. А.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, smirnovvv.n@mail.ru

Актуальность. Артриты и артрозы являются чрезвычайно распространенной патологией. Для симптоматического лечения этих заболеваний в настоящее время чаще всего применяются препараты с выраженной противовоспалительной активностью из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Указанная разновидность препаратов обладает довольно большим количеством побочных эффектов, в связи, с чем поиск новых безопасных лекарств для лечения обозначенной патологии является весьма актуальной задачей.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был поставлен на 30 беспородных белых крысах-самцах массой 280 – 340 г. С лабораторными животными, находящимися в стандартных условиях обитания и кормления работали в соответствии с действующими «Правилами лабораторной практики». В первый день эксперимента у всех животных моделировалась воспалительная реакция путём субплантарного введения 0,1 мл 5 % раствора формалина. На следующий день лабораторные крысы были разделены на 3 равноценные группы. Первой группе, служившей контролем, ежедневно внутрибрюшинно вводили физ. раствор в объёме 0,01 мл/кг. Второй группе крыс в аналогичном объёме вводился исследуемый пептидный препарат, который является официально зарегистрированным лекарственным средством, предназначенным для применения по показаниям, не связанными с лечением обозначенной патологии. Третья группа животных в качестве эталонной противовоспалительной терапии получала внутрибрюшинные инъекции диклофенака натрия в дозировке 7,5 мг/кг. Все указанные препараты вводили ежедневно 1 раз в день в течение 21 дня. По завершению этого срока крыс декапитировали и оценивали состояние внутренних органов. Противовоспалительная активность исследуемых средств оценивалась еженедельно по показаниям ректальной и локальной температуры, размеру отёка поражённого сустава. Критериями безопасности были показатель летальности, динамика веса, весовые коэффициенты внутренних органов и состояние слизистой желудка.

Результаты и их обсуждение. Оба изучаемых препарата продемонстрировали сопоставимую противовоспалительную активность, максимально выраженную на 7-й день эксперимента. В частности, применение диклофенака позволило снизить средние показатели ректальной температуры с 35,9 °С до 34,5 °С, против 34,7 °С у исследуемого пептидного препарата; локальной температуры поражённого сустава с 23,9 °С до 22,2 °С против 22,8 °С; нарастание объёма отёка с 14,3 % до 8,1 % против 9,3 % соответственно. Согласно результатам эксперимента исследуемый пептидный препарат продемонстрировал высокую степень безопасности, поскольку при его 3-хнедельном применении в отличие от аналогичного курса лечения диклофенаком не было зарегистрировано случаев летальности, отставания в наборе веса, достоверных отклонений весовых коэффициентов внутренних органов и изъязвления слизистой желудка. Курсовое введение диклофенака сопровождалось одним случаем летальности, отставанием в наборе веса на 14 % и появлением язв желудка у 100 % особей.

Выводы. 1) Эксперимент выявил у исследуемого пептидного препарата не изучавшуюся ранее противовоспалительную активность, сопоставимую с таковой у диклофенака натрия. 2) Безопасность курсового применения исследуемого пептидного препарата, несомненно, выше по сравнению с наиболее популярным вариантом противовоспалительной терапии из группы НПВС.

Экспериментальная оценка влияния некоторых лекарственных средств на процесс регенерации костной ткани, повреждённой вследствие перелома

Смирнов Н. А., Вольхин Н. Н., Русанов Н. О.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, smirnovvv.n@mail.ru

Актуальность. Основным способом лечения переломов являются различные хирургические методики. Консервативные способы имеют обычно вспомогательное значение. Вместе с тем, включение в комплексное лечение переломов лекарственных средств способно существенно ускорить реабилитацию. Для объективной оценки консервативных способов лечения исследуемой патологии экспериментальных моделей на лабораторных животных создано недостаточно.

Цель. Апробация новой оригинальной модели экспериментального перелома у белых крыс по результатам сравнительного изучения влияния некоторых лекарственных средств на особенности регенерации костной ткани.

Научная новизна. Предлагается новый оригинальный способ моделирования экспериментального перелома у белых крыс. Отличия от существующих аналогов заключаются в следующем: 1) формирование дырчатого перелома, путём сверления сквозного отверстия в средней трети бедренной кости крысы диаметром 1,5 мм; 2) замер скорости регенерации кости и правильности архитектоники методом цифровой рентгенографии с применением компьютерной программы Radiant.

Материалы и методы исследования. Апробация методики проводилась на 56 беспородных белых крысах-самцах массой 290 – 320г. Первоначально у всех крыс по описанной методике был сформирован дырчатый перелом диафиза бедренной кости. Далее крысы были разбиты на 4 группы. Первая группа была контрольной и получала ежедневные подкожные инъекции физ. раствора в объёме 0,2 мл. Вторая группа крыс ежедневно подкожно получала препарат миакальцик (12,5 ЕД/кг). Третьей группе производились подкожные инъекции хорионического гонадотропина (ХГ) (1000 ЕД/кг, 1 раз в день). Четвёртой группе однократно подкожно вводили бисфосфонат пролонгированного действия — золедронат (150 мкг/кг). Цифровая рентгенография зоны перелома проводилась еженедельно, в течение месяца. При этом оценивались: 1) изменения средних размеров зоны перелома; 2)случаи полного заращения перфорации; 3)особенности структуры зоны регенерации, включая оценку площади и плотности костной мозоли. Степень безопасности курсового применения изучаемых лекарственных препаратов оценивалась по динамике веса и частоте случаев летальности

Результаты и их обсуждение. Стимуляция прироста костной ткани под влиянием исследуемых препаратов наиболее ярко проявилась к концу второй недели эксперимента при применении ХГ, в то время как при использовании миакальцика и золедроната отмечен менее выраженный эффект. К концу эксперимента эффективность золедроната начинала преобладать, особенно по частоте полного заращения дефекта костной ткани, составившей 90 %. На втором месте по данному показателю следовал ХГ (55 %), на третьем — миакальцик (33 %), на четвёртом контроль (10 %). По степени увеличения плотности костной мозоли, исследуемые препараты расположились в следующей последовательности: золедронат, миакальцик, ХГ. По влиянию на правильность архитектоники зоны регенерации препараты составили следующий ряд: золедронат, ХГ, миакальцик. При исследовании степени безопасности курсового применения наибольшая частота гибели животных была зарегистрирована при применении миакальцика, повысившего летальность крыс в 2 раза по сравнению с контролем.

Выводы. Предложенная модель дырчатого перелома бедренной кости лабораторных крыс позволяет создать стандартные условия для проведения объективной оценки эффективно-

сти фармакологической стимуляции регенерации костной ткани. Экспериментальная апробация модели позволила впервые обнаружить ранее не исследованную высокую эффективность и безопасность курсового применения ХГ в качестве стимулятора регенерации костной ткани, повреждённой вследствие механического воздействия.

Разработка нового способа моделирования сердечной недостаточности у белых лабораторных крыс

Смирнов Н. А., Кувакин С. Г., Раков А. А., Сидоров А. В., Захарова М. Н.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, smirnovvv.n@mail.ru

Актуальность темы. Сердечная недостаточность является одной из самых распространенных причин смертности населения. При создании средств эффективных для лечения данной патологии необходимы предварительные исследования на животных, использующие моделирование подобного состояния в условиях эксперимента. Существующие модели сердечной недостаточности обычно предполагают достаточно трудоёмкие варианты хирургического вмешательства на коронарных сосудах лабораторных животных или введение им в плевральную полость силиконового масла. Медикаментозные способы моделирования либо слишком неспецифичны (применение цитостатиков), либо, напротив, в силу особой специфики вносят существенные ограничения для корректного использования некоторых известных способов фармакотерапии в качестве препаратов сравнения (применение бета-адреноблокаторов при использовании изадриновой модели).

Цель исследования. Создание новой экспериментальной модели сердечной недостаточности, предназначенной для оценки эффективности различных вариантов фармакотерапии этого патологического состояния.

Результаты. Предлагается способ моделирования на крысах сердечной недостаточности за счет внутрибрюшинного введения лабораторным животным кардиотоксичного метаболита, накапливающегося в организме человека и животных в условиях хронического дефицита витамина В1. Указанный метаболит не выпускается химической промышленностью, в связи, с чем технологию его получения пришлось разрабатывать самостоятельно. Разработанная методика синтеза этого вещества позволяет получить данную субстанцию с чистотой 98 %. Применение исследуемого вещества в дозировке DL50 вызывает гибель подопытных крыс в течение 1,5 – 2 часов. Согласно результатам анализа ЭКГ смерть животных возникает вследствие выраженной тахиаритмии, т.е. от острой сердечной недостаточности. Данные литературы, описывающие случаи отёчной формы авитаминоза витамина В1, позволяют обосновать возможность использования синтезированного метаболита и для моделирования хронической сердечной недостаточности.

Выводы. Предлагаемый способ моделирования на крысах сердечной недостаточности лишён недостатков существующих моделей этого патологического состояния и вполне доступен как по стоимости, так и по технике выполнения. Практическая ценность исследования заключается в создании универсальной доступной методики, позволяющей в условиях эксперимента сопоставить терапевтический эффект как уже применяющихся, так новых лекарственных средств для лечения обозначенной патологии.

Экспериментальная разработка нового способа лекарственной терапии тяжёлых отравлений алкоголем и его суррогатами

Смирнов Н. А., Самарин С. Н., Намазова А. Э., Яворницкая В. А.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, smirnovvv.n@mail.ru

Актуальность. Тяжелые, в том числе случайные, отравления алкоголем и его суррогатами являются наиболее распространённой и опасной разновидностью интоксикаций, обуславливающей до 60 % смертельных исходов от всех острых отравлений в нашей стране. Согласно статистическим данным на долю острых отравлений со смертельным исходом, вызванных употреблением слишком большой дозы алкогольных напитков или просто некачественным алкоголем, в России приходится до 1,2 %-2 % всех смертных случаев. Этот показатель, рассчитанный для всего населения страны, уже превышает смертность от таких актуальных заболеваний, как туберкулёз, СПИД или сахарный диабет. Современные методы лечения алкогольной комы, включающие комплекс сложных реанимационных мероприятий, проводимые в специализированных токсикологических центрах, могут считаться вполне адекватными, поскольку при своевременном начале интенсивной терапии позволяют вывести из состояния алкогольной комы до 98 – 100 % пациентов. Основная смертность при отравлениях такого рода приходится на догоспитальный этап, что особенно актуально для России с её большими расстояниями и не всегда оперативно работающей службой скорой медицинской помощи. Одним из способов решения этой проблемы является экстренное введение специфических противоядий, применение которых в виде необременительной однократной или повторной инъекции помогло бы увеличить период времени до начала проведения основных реанимационных мероприятий, улучшить прогноз и существенно снизить смертность.

Цель. Экспериментальная оценка ранее не исследованной антитоксической активности хорионического гонадотропина (ХГ) в сравнении с запатентованной для этой цели комбинации витаминов В1+В2+РР (патент 4006219 США, 1978; патент 902354 СССР, 1982) в условиях острой алкогольной интоксикации у белых лабораторных крыс.

Результаты и их обсуждение. В опытах на 120 крысах проведено сравнительное изучение ХГ и комбинации витаминов В1 + В2 + РР в отношении острой токсичности этанола, после его внутрибрюшинного введения, оцениваемой по величине такого жесткого критерия как ДЛ 50 для 40 %-ного этилового спирта. Результаты этих экспериментов продемонстрировали значительное преимущество защитного эффекта ХГ перед запатентованной комбинацией витаминов, поскольку применение витаминов повышало переносимость крысами смертельных доз этанола на 29 %, в то время как показатель для ХГ был в 1,5 раза выше, т.е. 49 %.

Кроме того, на 126 крысах проведено газохроматографическое изучение фармакокинетики этанола и ацетальдегида после введение токсической дозировки этилового спирта. Эти эксперименты показали, что только ХГ в отличие от комбинации витаминов способен достоверно ускорять элиминацию этанола из крови, печени, сердца и отделов головного мозга в 1,5 – 1,7 раза. Ускорение метаболизма ацетальдегида при введении ХГ или комбинации витаминов было свойственно этим вариантам экспериментального лечения острой алкогольной интоксикации примерно в равной степени.

Выводы. Серия экспериментов, поставленная на 48 белых крысах, исследовавшая влияние препаратов на активность алкогольдегидрогеназы печени и каталазной активности крови животных через 1 и 16 часов после введения им токсической дозировки этанола свидетельствовала о том, что механизм лечебного действия ХГ и комбинации витаминов В1 + В2 + РР в условиях острого алкогольного отравления не связан с активацией таких этанолокисляющих ферментов, как алкогольдегидрогеназа и каталаза.

Разработка новых способов фармакологической защиты почек в условиях экспериментальной почечной недостаточности

[1]Смирнов Н. А., [1]Шорманов И. С., [1]Лось М. С., [2]Фёдоров В. Н., [1]Гудкова А. Н.

[1]*Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, smirnovvv.n@mail.ru;*
[2]*ИНПЦ «Пептоген», Москва, Fedorov.vladimir@hotmail.com*

Актуальность. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) занимает 11-е место среди основных причин смерти в России. Лекарственная терапия данной патологии нуждается в дальнейшем совершенствовании, чтобы не доводить ситуацию до необходимости применения сложной и дорогостоящей процедуры гемодиализа.

Цель. Выявление в условиях эксперимента ранее не исследованной нефропротективной активности у некоторых пептидных лекарственных препаратов, применяющихся в настоящее время по показаниям, не связанным с лечением патологии почек.

Материалы и методы. Опыты были поставлены на 60 белых крысах-самцах, разделённых на 5 групп по 12 особей. Первая группа была интактной, а у оставшихся 4 групп животных сначала была проведена односторонняя нефрэктомия. Затем все прооперированные крысы ежедневно внутрижелудочно в течение 3 недель получали комбинацию из 2 основных противотуберкулёзных препаратов (изониазида и рифампицина) в сочетании с ежедневным внутрибрюшинным введением 25 % раствора этанола в дозировке 3 г/кг для потенцирования токсического воздействия на печень и единственную почку. Таким образом, в ходе эксперимента моделировалось состояние хронической почечно-печёночной недостаточности. В качестве экспериментальных вариантов фармакотерапии 2 группы крыс ежедневно внутрибрюшинно получали 2 разновидности пептидных препаратов или их комбинаций. Одна группа получала синтетический гептопептид (СПГ), а вторая группа — комбинацию эндогенного гликопротеина с синтетическим аналогом опиоидных пептидов (ЭГП + СОП). В качестве препаратов сравнения применялась комбинация ингибитора АПФ — энапа с гипоазотемическим средством леспенефрил (Э + Л). Четвёртая группа животных была контрольной и ежедневно внутрибрюшинно получала эквивалентный объём физ. раствора. Анализируемыми критериями эффективности исследуемых препаратов были летальность, динамика веса и биохимический анализ крови.

Результаты. Все контрольные крысы погибли в течение первых 4 дней эксперимента. Известный вариант фармакотерапии ХПН, обозначенный как Э+Л, позволил сохранить жизнь 2 особям из 12, применение СГП сохранило жизнь 5 крысам, а применение ЭГП + СОП сохранило жизнь 7 особям. О способности исследуемых препаратов удлинять продолжительность жизни лабораторных животных в условиях смоделированной патологии свидетельствовало их влияние на длительность жизни погибших особей, составившую в среднем для контроля 2,3 дня, для СГП — 5,2, для Э+Л — 7,5, для ЭГП+СОП — 11,7. Биохимический анализ крови выживших по окончании эксперимента крыс показал, что при сопоставлении экспериментальных вариантов фармакотерапии по предотвращению активности цитолитических ферментов, коррекции липидного обмена и белковосинтетической функции печени несколько более эффективным был СГП. Защитное действие обоих вариантов экспериментальной фармакотерапии в отношении антитоксической функции печени, экзокринной функции поджелудочной железы и фильтрационной способности почек, оцениваемой по уровню креатинина и мочевины, было выражено примерно в одинаковой степени.

Выводы. Результаты эксперимента свидетельствуют о наличии у впервые исследуемых в этом отношении пептидных препаратов нефропротективной активности, превышающей таковую у известной комбинации Э + Л. Для дальнейшего изучения нефропротективного действия всех указанных лекарственных средств целесообразно использовать менее жесткий вариант моделирования у лабораторных крыс исследуемого патологического состояния.

Экспериментальное исследование новых возможностей фармакологической защиты печени при хронической интоксикации высокими дозами противотуберкулёзных препаратов

[1]Смирнов Н. А., [2]Фёдоров В. Н., [1]Боброва Т. И., [1]Кербенёв Э. Е., [1]Охапкин С. О.

[1]*Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, smirnovvv.n@mail.ru;*
[2]*ИНПЦ «Пептоген», Москва, Fedorov.vladimir@hotmail.com*

Актуальность. Лечение туберкулёза вследствие особенностей возбудителя и патогенеза этой опасной и социально-значимой инфекции предполагает обязательное проведение длительного курса комбинированной химиотерапии. Сочетанное применение противотуберкулёзных средств, представляющих разные фармакологические группы, рассчитано в первую очередь на явление потенцирования в отношении основного противомикробного эффекта, но, к сожалению, это явление отчётливо проявляется и в отношении побочных эффектов используемых лекарств. Причём главной мишенью прямого токсического воздействия для комплекса противотуберкулёзных средств является печень.

Целью исследования является экспериментальное изучение возможностей потенцирования гепатопротекторного эффекта у ранее не применявшегося с этой целью препарата из группы эндогенных гликопротеинов на модели хронической интоксикации у белых крыс, вызванной большими дозировками основных противотуберкулёзных средств.

Материалы и методы. Опыты были поставлены на 60 белых крысах-самцах, разделённых на 5 групп по 12 особей. Первая группа была интактной, а оставшиеся 4 группы животных ежедневно внутрижелудочно в течение 3 недель получали комбинацию из 2 основных противотуберкулёзных препаратов (изониазида и рифампицина) в сочетании с ежедневным внутрибрюшинным (в/б) введением 25 % раствора этанола в дозировке 3 г/кг. Изучение возможностей потенцирования гепатопротекторного эффекта у представителя эндогенных гликопротеинов (ЭГП) производилась на 2 группах животных. Первая группа крыс в дополнение к ЭГП ежедневно в/б получала препарат мексидол, запатентованный в качестве средства, ослабляющего гепатотоксичность противотуберкулёзных препаратов (патент RU 2189817 от 27.09.2002). Во второй группе крыс изучалось возможное потенцирующее влияние на ЭГП со стороны ещё не исследованного в этом отношении представителя синтетических аналогов опиоидных пептидов (СОП). Группой сравнения была третья партия крыс, получавшая препарат глутоксим, также запатентованный для снижения гепатотоксичности противотуберкулёзных средств (патент RU 2197984 от 02.10. 2003). Контрольные крысы ежедневно в/б получали эквивалентный объём физ. раствора.

Результаты и их обсуждение. Все контрольные крысы погибли на четвёртый день эксперимента. Применение глутоксима позволило сохранить жизнь к окончанию эксперимента 8 особям, комбинации ЭГП с мексидолом — 7, а комбинации ЭГП + СОП — 9 особям из 12. Оба варианта комбинации ЭГП (с СОП и мексидолом) увеличивали продолжительность жизни погибших крыс на больший срок, чем использование глутоксима (11,7 и 11,8 дней против 8,8 дней соответственно). Достоверных изменений в динамике веса животных у всех трёх опытных групп зафиксировано не было. Биохимический анализ крови выживших по окончании эксперимента крыс показал, что максимальный защитный эффект по предотвращению цитолиза продемонстрировала комбинация ЭГП + мексидол, а по предотвращению холестаза — комбинация ЭГП + СОП. Обе комбинации с ЭГП лучше справлялись с нормализацией липидного обмена по сравнению с применением глутоксима. Антитоксическую функцию печени, оцениваемую по уровню билирубина, немного лучше (в среднем на 20 %) по сравнению с использованием комбинаций ЭГП улучшал глутоксим, однако его применение проигрывало обоим вариантам комбинаций в отношении нормализации белковосинтетической функции печени, оцениваемой по содержанию белковых фракций крови и активности холинэстеразы.

Анемия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: распространенность и фармакоэпидемиология в условиях терапевтического стационара

Смирнова М. П., Чижов П. А., Иванова Ю. И., Пегашова М. А.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, msm76-743@yandex.ru

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее распространенным осложнением сердечно-сосудистых заболеваний. По данным разных авторов, анемия встречается у 10 – 60 % пациентов с ХСН и оказывает негативное влияние на прогноз.

Цель. Изучить частоту встречаемости анемии у пациентов с ХСН на фоне гипертонической болезни (ГБ) и ИБС в терапевтическом стационаре, особенности терапии этих пациентов.

Материалы и методы. Обследованы 270 пациентов терапевтического отделения, средний возраст 74,04 ± 9,80 (78 мужчин и 192 женщины (возраст 75,19 ± 7,55 и 75,77 ± 6,35 соответственно), с ХСН на фоне ГБ и/или ИБС. У 15 % обследованных отмечалась изолированная ГБ, у 62 % — сочетание ГБ и ИБС: стенокардии, у 50 % сочетание ГБ с различными наруше-

ниями ритма сердца, у 9,6 % — сочетание ГБ с ИБС и СД, у 3 % комбинация — ГБ с СД. Анемию диагностировали по критериям ВОЗ (2006г.) при снижении гемоглобина для мужчин <130 г/л, для женщин <120 г/л. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft. Inc., USA).

Результаты и их обсуждение. ХСН I стадии выявлена у 10,7 % обследованных, IIА стадии — у 57,4 %, IIБ стадии — у 27,0 %, III стадии — у 4,9 %. По функциональным классам (ФК, NYHA пациенты распределились следующим образом: ФК1 — 2,2 %, ФК2 — 37,0, ФК3 – 52,6 %, ФК4 — 8,2 %. Анемия выявлена у 18,9 % обследованных с ХСН; среднее количество эритроцитов 3,88 ± 0,44x10^{12}/л, средний уровень гемоглобина 107,6 ± 15,14 г/л, при этом диагноз анемия был установлен только у 47 %. У мужчин с ХСН анемия наблюдалась достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем у женщин — 27 % против 15 % соответственно.

Отмечается достоверное увеличение числа пациентов с анемией по мере нарастания стадии и ФК ХСН. Так, при ХСН IIА анемия выявлена у 10 %, IIБ — у 14 %, III — у 46 %; так же при ФК2 частота анемии составила 10 %, ФК3 — 18 %, ФК4 — 32 %. У большинства пациентов диагностирована гипохромная анемия, среднее значение цветового показателя — 0,83 ± 0,09. У 86 % обследованных выявлена анемия легкой степени, у 8 % средней степени тяжести, у 6 % — тяжелая анемия. Уровень сывороточного железа был определен у 46 % и составил у мужчин 13,85 ± 6,05, у женщин 12,79 ± 9,39 мкмоль/л.

Анализ терапии, проводимой пациентам с анемией на фоне ХСН, показал, что ингибиторы АПФ (ИАПФ) достоверно чаще назначались пациентам с ХСН ФК2 (63 %), чем с ХСН ФК3 и ФК 4 (34 и 37,5 % соответственно). Частота использования блокаторов рецепторов к АТ2 не имела существенных отличий по классам ХСН. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) назначались достоверно чаще у пациентов с ХСН ФК4 по сравнению с ФК 3 (100 % и 43 % соответственно), при ХСН ФК2 данная группа препаратов не использовалась. Петлевые диуретики достоверно чаще использовались у пациентов с ХСН ФК4 по сравнению с ФК2 и ФК 3 (100 %, 27 % и 50 %, соответственно). Частота использования В-адреноблокаторов, статинов и антиагрегантов не имела существенных отличий. Блокаторы кальциевых каналов (амлодипин) назначались достоверно чаще у пациентов с ХСН ФК2 в сравнении с ФК3 и ФК4 (45 %, 12,5 % и 12,5 соответственно). Лечение препаратами железа получали только 43 %. У 35 % использовались пероральные препараты железа (Сорбифер дурулес), у 8 % — парентеральные (Венофер).

Выводы. 1. Анемия диагностирована у 18,9 % пациентов с ХСН. 2. Частота встречаемости анемии увеличивается при нарастании тяжести ХСН. 3. Не у всех больных соблюдаются рекомендации по лечению ХСН, в частности, при ХСН ФК 3 и ФК4 недостаточно часто назначаются ИАПФ, при ФК3 не всем пациентам назначаются АМР. 4. Статины и антиагреганты назначаются без учета степени тяжести ХСН, что может быть сопряжено с риском побочных эффектов у пациентов с ХСН ФК3 и ФК4.

Персонализированная медицина в акушерстве: настоящее и будущее

Сокова Е. А., Чилова Р. А., Проклова Г. Ф., Жукова Э. В., Пикуза Т. В.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Минздрава России, Москва, sokova2@rambler.ru; Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Актуальность. Персонализированная медицина (ПМ) базируется на фармакогеномном профиле индивидуальных факторов и факторов окружающей среды, которые изменяют распределение лекарственных средств (ЛС) и реакцию на их введение. Помимо указанных выше факторов, во время беременности организм женщины претерпевает множество физиологических изменений, которые предопределяют особенности клинической фармакологии в материнско-плацентарно-плодном комплексе и, как следствие, могут влиять на терапевтическую эффективность и безопасность ЛС. Применение ПМ в акушерстве осложнено необходимостью оценки генетической структуры и матери и плода. На сегодняшний день количество исследований в сфере ПМ в акушерстве ограничено. Внедрение фармакогенетического тестирования в акушерскую практику зависит от подтверждения аналитической достоверности, клинической достоверности и пользы.

Цель. Представить краткую научную информацию по применению инструментов персонализированной медицины в акушерстве.

Материалы и методы. Поиск информации по особенностям применения персонализированной медицины в акушерстве выполнялся в базе данных MEDLINE и другим электронным ресурсам по ключевым словам: беременность; персонализированная медицина; метаболизм; ферменты биотрансформации ЛС; транспортеры ЛС; генетический полиморфизм.

Результаты и их обсуждение. Анализ научной литературы по применению инструментов ПМ в акушерстве выявил её потенциальную практическую значимость во многих областях при фармакотерапии беременных: артериальной гипертензии, сахарном диабете, ВИЧ-инфекции, судорожном синдроме, депрессии; угрозе преждевременных родов (УПР) и многих других состояниях. Так, например, снижение концентрации ламотриджина, субстрата UGT1A4, назначенного в терапевтических дозах во время беременности, может приводить к учащению частоты судорожных эпизодов. Рекомендуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга концентрации препарата в каждом триместре и коррекция дозы. Концентрация индинавира — ЛС для лечения ВИЧ-инфекции, субстрата CYP3A и P гликопротеина, составляет всего 1/3 от концентрации препарата у женщин спустя 6 – 10 недель после родов, что требует изменения режима дозирования в этом периоде. Принимая во внимание факт снижения активности CYP2D6 у «медленных» метаболизаторов во время беременности, важно прогнозировать нежелательные реакции (НР) субстратов этого изофермента (например, флуоксетин, метопролол). Поэтому перед назначением беременным женщинам этих препаратов необходимо проводить генотипирование для выявления носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6*. Перспективы открываются в персонализации применения токолитической фармакотерапии блокаторами «медленных» кальциевых каналов, β2-адреномиметиками и антагонистами рецепторов окситоцина у беременных с УПР на основе результатов фармакогенетического тестирования по полиморфным маркерам генов, кодирующих ферменты биотрансформации, транспортеры ЛС и их молекул-мишеней.

Выводы. Применение фармакогенетики, как инструмента ПМ в акушерстве, только начинает развиваться во всем мире. По мнению большинства исследователей, хотя еще слишком рано предвидеть немедленные результаты ПМ в акушерстве, достижения же в этой области будут иметь применение в оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску ЛС как для беременной женщины, так и эмбриона/плода, новорожденного.

Фармакоэпидемиологический анализ антиаритмической терапии фибрилляции предсердий в стационаре

Соколов А. В., Рыкалина Е. Б., Решетько О. В.

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Актуальность. Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма сердца. По данным Европейского кардиологического общества, распространенность ФП составляет около 1 – 2 % в общей популяции и увеличивается с возрастом. Высокая частота и нерегулярность ритма желудочков могут быть причиной симптомов и тяжелых нарушений гемодинамики у больных ФП.

Цель. Оценить особенности антиаритмической терапии больных ФП, находившихся на лечении в специализированном стационаре г. Саратова, и ее соответствие рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), Всероссийского научного общества специалистов по аритмологии (ВНОА) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ) по диагностике и лечению ФП 2012 г.

Материалы и методы. Проведено фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование, основанное на анализе медицинских карт стационарных больных (форма 003/у) с диагнозом «Фибрилляция предсердий» (МКБ – I48), последователь-

но поступивших в кардиологическое отделение специализированного стационара г. Саратова с 02.01.16 по 27.08.16 г. Критерии включения: возраст старше 18 лет, диагноз неклапанной ФП ишемического генеза. Критерии исключения: кардиомиопатии не ишемического генеза I42-I43 по МКБ-10, тиретоксикоз E05 по МКБ-10, врожденные пороки сердца I34- I36 по МКБ-10, а также ОКС I20-I24 по МКБ-10, миокардит I40-I41, перикардиты I30-I32, ТЭЛА I26 по МКБ-10. Фармакоэпидемиологический анализ проводился для лекарственных средств (ЛС), назначенных при госпитализации в стационар.

Результаты и их обсуждение. В исследование было включено 117 больных ФП, средний возраст 64,8 ± 0,89, из них 41 % мужчин и 59 % женщин. Впервые выявленная ФП была у 11,1 % больных, пароксизмальная у 7,7 %, персистирующая у 29,9 %, постоянная у 49,6 %. Тактика контроля ритма была выбрана у 13,7 % больных ФП (61,5 % при впервые выявленной ФП, 77,8 % при пароксизмальной, 2,9 % при персистирующей). Во всех случаях имела место медикаментозная кардиоверсия. Синусовый ритм после кардиоверсии был достигнут у 81,3 % больных (при впервые выявленной ФП — 31,3 %, при пароксизмальной — 43,7 % и при персистирующей — 6,3 %). У 15,4 % больных с впервые выявленной ФП и 22,2 % с пароксизмальной ФП восстановление синусового ритма произошло самостоятельно. Амиодарон с целью медикаментозной кардиоверсии применялся у 87,5 % больных. У 12,5 % больных медикаментозная кардиоверсия была проведена пропафеноном или прокаинамидом, что противоречит рекомендациям, согласно которым данные препараты не должны применяться при наличии структурных поражений сердца. У 57,3 % пациентов, которым не была проведена медикаментозная кардиоверсия или не было достижения синусового ритма на фоне проведенной кардиоверсии, в стационаре была выбрана тактика контроля ЧСС. В структуре назначений 46,3 % составляли бета-адреноблокаторы (БАБ), 44,8 % БАБ + дигоксин, 1,5 % БАБ + амлодипин, 1,5 % верапамил, 4,5 % БАБ + амиодарон. Целевая ЧСС была достигнута у 53,7 % больных ФП.

Выводы. Антиаритмическая терапия ФП не в полной мере соответствовала рекомендациям РКО, ВНОА и АССХ по лечению ФП 2012 г. У 12,5 % больных медикаментозная кардиоверсия проводилась пропафеноном или прокаинамидом, которые не должны применяться для медикаментозной кардиоверсии у больных со структурными поражениями сердца.

Изучение противомигренозной активности фиксированной комбинации декстрометорфана и хинидина в эксперименте и клинике

[1,2]Соколов А. Ю., [1,2]Любашина О. А., [3]Беркович Р. Р.

[1]*Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, alexey.y.sokolov@gmail.com;*
[2]*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, olga@kolt.infran.ru;*
[3]*Университет Южной Калифорнии, Лос-Анджелес, rberkovi@usc.edu*

Актуальность. Поиск принципиально новых лекарственных препаратов для профилактического лечения мигрени является весьма актуальной задачей.

Цель. Используя экспериментальную модель головной боли на животных, изучить влияние фиксированной комбинации декстрометорфана и хинидина (ДМХ) на возбудимость нейронов спинального ядра тройничного нерва (СЯТН), и оценить в клиническом исследовании эффективность и безопасность ДМХ как средства профилактики мигрени у пациентов с рассеянным склерозом (РС), осложненным псевдо-бульбарным аффектом (ПБА).

Материалы и методы. *Экспериментальная* часть проекта выполнена на 15 наркотизированных и курарезированных крысах-самцах линии Вистар. После катетеризации бедренных сосудов, трахеостомии, левосторонней краниотомии и C1-ламинэктомии голову животного фиксировали в стереотаксе и переводили на искусственное дыхание. Раствор ДМХ (Nuedexta, Avanir Pharmaceuticals, США) вводили внутривенно в кумулятивной дозе, троекратно по 15/7,5 мг/кг (n = 8). Влияние препарата оценивали путем сравнения частоты фоновых спайков нейронов СЯТН и их ответов на электрическое раздражение твердой мозговой оболочки (ТМО) до и через каждые 5 – 10 мин после его инфузии, а также сопоставляя эти данные с результатами контрольной группы (n = 7). *Клиническая* часть проекта заключалась в проведении открытого моноцентрового неконтролируемого исследования, в которое включались пациенты с мигренью на фоне РС, осложненного ПБА (n = 33). ДМХ (Nuedexta) назначался внутрь в дозе 20/10 мг 2 раза в сутки по основному показанию (контроль симптомов ПБА); длительность терапии составляла в среднем 4,5 ± 1,5 месяца. Оценку эффекта препарата на течение мигрени производили путем сравнения её клинических показателей (частота и интенсивность приступов, выраженность сенсорных и вегетативных нарушений) до и после лечения ДМХ. Статистическую обработку данных производили с применением программных пакетов Origin7 и GraphPad Prism. Для определения значимости полученных результатов использовали непараметрические тесты.

Результаты и их обсуждение. У крыс кумулятивное введение раствора ДМХ сопровождалось подавлением фоновой активности нейронов СЯТН, а также угнетением их ответов на электростимуляцию ТМО. Эти изменения развивались уже через 5 мин после первой инфузии препарата и оставались достоверными по сравнению с исходными значениями и данными контроля вплоть до конца опыта. У пациентов прием ДМХ сопровождался существенным улучшением клинической картины мигрени: частота приступов уменьшилась у 29 участников (до 48.17 ± 30.72 % от исходных показателей), интенсивность приступов — у 28 субъектов (до 58.19 ± 29.34 %). Снизилось количество пациентов, отмечавших у себя во время приступа наличие вегетативной симптоматики (с 21 до 5) и/или сенсорных нарушений (с 29 до 14). Препарат хорошо переносился, и на фоне его приема уменьшилось потребление средств превентивного ряда. Очевидно, что вызванное ДМХ подавление возбудимости нейронов СЯТН будет сопровождаться торможением проведения ноцицептивной информации от интракраниальных тканей к супраспинальным образованиям ЦНС, что может объяснять механизм антицефалгического действия препарата. В пилотном — имеющем ряд ограничений — клиническом проекте ДМХ продемонстрировал высокую эффективность и безопасность.

Выводы. ДМХ может рассматриваться как средство профилактики мигрени, однако для подтверждения этого требуются дополнительные исследования.

Изучение эндотелиопротективных эффектов нового комбинированного препарата «Бетасерк плюс» при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции

Солгалова А. С., Покровская Т. Г.

Белгородский национальный исследовательский университет, Белгород, anasolgalova@gmail.com

Актуальность. В настоящее время наблюдается рост проявлений нарушений мозгового кровообращения, что способствует развитию ишемических кохлеовестибулярных синдромов (ИКВС). Неоспоримым фактом является то, что в основе развития периферического ИКВС лежат атеросклеротическое поражение экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга (стеноз, окклюзия), артериальная гипертония, нарушения гемореологии и гемостаза, тромбозы венозных синусов, нарушение параметров центральной гемодинамики. Бетагистина дигидрохлорид («Бетасерк») и пирацетам — наиболее часто назначаемые лекарственные препараты больным со слуховыми и вестибулярными расстройствами на этапах лечения и медицинской реабилитации пациентов. Следовательно, изучение эндотелиопротективных эффектов бетагистина дигидрохлорида и пирацетама, а также сочетания этих веществ в комбинированном препарате «Бетасерк плюс» позволит оптимизировать фармакотерапию ишемических кохлеовестибулярных синдромов, развивающихся на фоне нарушений функции сосудистого эндотелия.

Целью работы является исследование эндотелиопротективных эффектов препарата «Бетасерк плюс», а также его компонентов бетагистина дигидрохлорида и пирацетама при моделировании L-NAME — индуцированной эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на здоровых крысах самцах линии Wistar массой 250 – 300 гр. N-нит-

ро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) вводился внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут (n = 10) в течение 7 дней. «Бетасерк плюс» и его компоненты бетагиситина дигидрохлорид (2,4 мг/кг) и пирацетама (80 мг/кг) в эквивалентных количествах вводли ежедневно перорально 7 дней однократно. На 8 день животных под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) брали в эксперимент для проведения функциональных сосудистых проб. Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД).

Результаты и их обсуждение. При моделировании эндотелиальной дисфункции применение бетагистина дигидрохлорида и пирацетама вызывает снижение КЭД, при этом в применение бетагистина дигидрохлорида снижает КЭД до значений интактной группы, более выраженно, чем пирацетам. При введении комбинированного препарата «Бетасерк плюс» получен лучший результат фармакологической коррекции L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции, чем при введении пирацетама.

При оценке гемодинамических показателей получены результаты свидетельствующие о том, что введение исследуемых препаратов на фоне моделирования L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции приводит к достижению целевого уровня артериального давления, оказывая гипотензивное действие.

Выводы. Использование комбинированного препарата «Бетасерк плюс», а также его компонентов — бетагиситина дигидрохлорида и пирацетама оказывало разнонаправленное эндотелиопротективное действие на модели L-NAME — индуцированной эндотелиальной дисфункции, что свидетельствует о перспективной возможности проведения клинических исследований комбинированного препарата «Бетасерк Плюс» при лечении и профилактике ИКВС на фоне сосудистых нарушений, связанных с эндотелиальной дисфункцией.

Оценка функции эндотелия с использованием витальной микроскопии при стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете

Солдатов В. О.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, zinkfingers@gmail.com

Актуальность. Отражением важности проблемы сахарного диабета (СД) являются показатели смертности, заболеваемости и экономического ущерба, связанные с этой нозологией. Исследования показывают, что заболеваемость СД удваивается каждые 10 – 15 лет и носит характер неинфекционной пандемии (Дедов И. И., 2010). Изменение метаболического профиля клеток и тканей при диабете ведет к структурно-функциональной дезорганизации и дестабилизации систем клеточного жизнеобеспечения. При этом, наиболее чувствительным к диабетическому поражению звеном является сосудистая стенка, что проявляется высокой частотой макро- и микрососудистых осложнений у данной категории больных. Многие авторы признают, что дирижером патофизиологического каскада указанных осложнений является эндотелиальная дисфункция. Последняя не только является триггером атеросклеротических и тромбоэмболических поражений, но и приводит к системной дезадаптации организма. С этих позиций, применение новых репрезентативных методов оценки функции эндотелия может помочь в получении новых знаний о патогенезе и способах фармакологической коррекции СД.

Цель: Оценка функции эндотелия у крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом с использованием витальной микроскопии.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 30 самцах крыс линии Wistar массой от 200 до 210 г, которые были разделены на три группы: I — интактные (n = 10); II — стрептозотоцин в дозе 45 мг/кг (однократно) + 6 недель диеты с высоким содержанием фруктозы (n = 10); III — стрептозотоцин в дозе 45 мг/кг (однократно) + 12 недель диеты с высоким содержанием фруктозы (n = 10).

Под наркозом (хлоралгидрат 150 мг/кг + золетил 60 мг/кг), животным производилось введение катетера в левую бедренную вену. Затем, путем рассечения мошонки и удаления яичка с придатком, освобождался кремастер, который растягивали и фиксировали на специальном предметном столике, что делало его доступным для интравитальной оптической микроскопии. Оценку функции эндотелия проводили путем проведения вазореактивных проб с использованием растворов ацетилхолина (40 мкг/кг) и натрия нитропруссида (30 мкг/кг). Для микроскопии был использован микроскоп модели Zeiss Axio Examiner Z1 и программное обеспечение SlideBook 5.0. Выбрав от 4 до 8 сосудов в поле зрения, производили измерение их диаметра (от 25 до 45 мкм) до и после введения фармакологических агентов

Результаты и их обсуждение. При введении натрия нитропруссида (эндотелийнезависимая вазодилатация) и ацетилхолина (эндотелийзависимая вазодилатация) увеличение диаметра (%) составило соответственно: в I группе — 22,5 ± 6,1 и 19,1 ± 5,4; во II группе — 23,7 ± 7,1 и 7,5 ± 3,1; в III группе — 25,1 ± 6,5 и 4,6 ± 2,2. Статистическая обработка показала достоверную разницу (p < 0,05) показателей эндотелийзависимой пробы, демонстрируемых животными с экспериментальной патологией относительно интактных.

Выводы. Полученные результаты согласуются с существующими данными о поражении эндотелия при диабете и позволяют заключить, что витальная микроскопия является ценным диагностическим инструментом в исследовании особенностей микроциркуляции. Данное исследование создает теоретические предпосылки для дальнейшего применения и совершенствования описанной методики.

Влияние бетаина на тератогенное действие циклофосфамида у крыс

Соломина А. С., Немова Е. П.

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, annsolomina@yandex.ru

Актуальность. Развивающийся организм зачастую подвергается многочисленным нежелательным воздействиям, крайне негативные последствия которых проявляются эмбриотоксическими и тератогенными эффектами. Определенную роль в формировании врожденной патологии в результате действия неблагоприятных факторов играют повреждения ДНК, что актуализирует задачу по поиску и изучению соединений, обладающих антимутагенными свойствами, в качестве средств профилактики тератогенного действия.

Цель настоящей работы — оценка влияния растительного антиметаболита бетаина на нарушения пренатального развития потомства крыс, индуцированные циклофосфамидом.

Материалы и методы. В качестве экстремального фактора воздействия на беременных крыс был использован циклофосфамид, который вводили однократно внутрибрюшинно на 14-й день беременности в дозе 20 мг/кг. Антимутаген бетаин вводили перорально с 1-го по 19-й дни беременности в дозах 10, 50 и 100 мг/кг. Пренатальные нарушения у потомства крыс исследовали на 20-й день беременности при помощи комплекса классических методов оценки репродуктивной токсичности.

Результаты и их обсуждение. В ходе изучения влияния циклофосфамида на эмбриональное развитие крыс, отмечено выраженное уменьшение кранио-каудального размера и масса тела плодов по сравнению с контрольными данными. При внешнем макроскопическом осмотре плодов под действием циклофосфамида были выявленные многочисленные аномалии развития. В результате анализа серийных срезов плодов наблюдались грубые дефекты внутренних органов. При исследовании костной системы плодов установлены различные дефекты формирования скелета. Бетаин в дозах 10 и 50 мг/кг не оказал какого-либо влияния на массу тела и кранио-каудальный размер плодов, существенно сниженные под влиянием циклофосфамида. Только при введении бетаина в дозе 100 мг/кг наблюдалось значимое увеличение регистрируемых показателей в сравнении с негативным эффектом циклофосфамида. В результате внешнего макроскопического осмотра плодов от самок, получавших бетаин в диапазоне доз 10 – 100 мг/кг, установлено дозозависимое снижение числа плодов с грубыми повреждениями. Более выраженное протекторное действие отмечено при введении бетаина в дозе 100 мг/кг, в результате которого установлено достоверное снижение количества плодов с экзофтальмом, протрузией языка, микромелией, брахидактилией, омфалоцеле и олигодактилией передних

конечностей. Такие нарушения внутренних органов как гидроцефалия боковых желудочков мозга и кровоизлияния в различные полости тела были значимо редуцированы под влиянием бетаина в диапазоне доз от 10 до 100 мг/кг. У плодов от самок, получавших бетаин в дозе 100 мг/кг в сочетании с циклофосфамидом, количество костей и точек окостенения некоторых отделов скелета не отличалось от контрольных значений. Бетаин в указанной дозе снижал количество плодов с дисморфией челюсти и расщелиной позвоночника. Число плодов со сколиозом и расщелиной неба в этой группе было снижено практически до нулевого уровня.

Выводы. Установлено снижение тератогенного действия циклофосфамида под влиянием бетаина, которое было более выражено при использовании антимутагена в дозе 100 мг/кг. Полученные результаты подтверждают концепцию о взаимосвязи антимутагенных и антератогенных свойств ряда соединений и позволяют рассматривать бетаин в качестве средства для профилактики тератогенных эффектов.

Исследование острой токсичности препарата ГК-2

Сорокина А. В., Мирошкина И. А., Волкова А. В., Алексеева С. В.

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, alex-mike@hotmail.ru

Актуальность. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова был разработан новый оригинальный препарат ГК-2, обладающий нейропротекторными свойствами, который представляет собой димерный дипептидный миметик 4-й петли фактора роста нервов.

Целью настоящей работы явилось изучение острой токсичности препарата ГК-2. Задачи исследования — определить среднелетальные дозы, а также установить выраженность токсического действия и переносимость препарата при однократном введении, зарегистрировать сроки развития интоксикации и гибели животных с подробным описанием наблюдаемой клинической картины, и определить класс токсичности препарата ГК-2.

Материалы и методы. Исследование было проведено на самках и самцах беспородных белых мышей (n = 120) и крыс (n = 84). ГК-2 вводили однократно внутривенно и внутрибрюшинно в максимально возможных концентрациях и максимально возможных объемах для каждого из видов животных (Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. 2012). В качестве контроля был использован 0,9 % NaCl, который вводили внутривенно в латеральную хвостовую вену мышам в объеме 0,5 мл, крысам — 2 мл, и вода для инъекций, которую вводили внутрибрюшинно мышам в объеме 1 мл, крысам — 5 мл.

Результаты и их обсуждение. При изучении острой токсичности препарата ГК -2 при внутривенном введении на беспородных белых мышах и крысах обоего пола в максимально допустимых объемах и концентрациях (максимальная доза у мышей — 11,4 г/кг, у крыс — 9 г/кг) определение средней смертельной дозы не представлялось возможным из-за отсутствия гибели животных. При внутрибрюшинном введении препарата ГК-2 беспородным белым мышам LD_{50} составила 15,4 (14,5 – 16,4) г/кг для самок и 15,7 (14,6 – 16,9) г/кг для самцов. При внутрибрюшинном введении ГК-2 беспородным белым крысам LD_{50} составила 6,9 (4,5 – 10,6) г/кг для самок и 6,9 (4,5 – 10,6) г/кг для самцов.

Выводы. Таким образом, в результате изучения острой токсичности удалось установить, что препарат ГК-2 при внутривенном или внутрибрюшинном введении является относительно безвредным и по классификации Сидорова К. К. (1973 г.) может быть отнесен, соответственно, к 6 классу токсичности.

Исследование хронической токсичности препарата ГК-2

Сорокина А. В., Мирошкина И. А., Волкова А. В., Захаров А. Д., Алексеев И. В., Качалов К. С., Алексеева С. В.

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, alex-mike@hotmail.ru

Целью данного исследования явилась оценка хронической токсичности нового оригинального препарата ГК-2, димерного дипептидного миметика 4-й петли фактора роста нервов, обладающего нейропротекторными свойствами. Препарат ГК-2 был разработан и синтезирован в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова. Задача данной работы — установление выраженности токсического действия и переносимости ГК-2 при его длительном внутривенном введении, выявление органов-мишеней, изучение обратимости предполагаемых изменений, а также оценка возможного местно-раздражающего действия препарата.

Материалы и методы. Изучение хронической токсичности проводили на экспериментальных животных обоего пола — беспородных белых крысах (n = 60) и кроликах породы Шиншилла (n = 48). Препарат ГК-2 (лиофилизат) вводили внутривенно (крысам — в латеральную хвостовую вену, кроликам — в краевую ушную вену) 1 раз в сутки в течение одного месяца в дозе, соответствующей терапевтической — 1 мг/кг (по активному веществу) и превышающей её в десять раз — 10 мг/кг (по активному веществу).

Результаты и их обсуждение. Препарат ГК-2 при ежедневном внутривенном введении крысам и кроликам в дозах 1 и 10 мг/кг в течение одного месяца не влияет на общее физическое состояние и поведенческие реакции крыс, не вызывает изменений массы тела (за исключением снижения показателей прироста у самок опытных крыс), не оказывает повреждающего действия на систему крови, не влияет на биохимические показатели сыворотки крови и показатели гемостаза экспериментальных животных, не вызывает значительных изменений ректальной температуры, не изменяет потребление корма и воды (за исключением дозозависимого снижения потребления корма и воды у самок опытных групп), не оказывает влияния на показатели электрокардиограммы во втором стандартном отведении и артериальное давление у крыс, не вызывает изменений строения внутренних органов крыс и кроликов, а также не обладает местно-раздражающим действием.

Выводы. Таким образом, в результате проведенных экспериментов не установлено данных, препятствующих клиническим испытаниям готовой лекарственной формы препарата ГК-2, обладающего нейропротекторными свойствами.

Ингибирование неферментативного гликозилирования белков — новое направление поиска средств профилактики и лечения отдаленных осложнений сахарного диабета

Спасов А. А., Бабкова В. А., Ращенко А. И., Васильев П. М.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, aspasov@mail.ru

Актуальность. Неферментативное гликозилирование биомолекул приводит к образованию конечных продуктов гликирования (КПГ) и индукции рецепторов к ним на клеточной мембране (РКПГ). Активация РКПГ обладает провоспалительным эффектом, участвуя в процессе старения, патогенезе атеросклероза, ревматоидного артрита, сердечной недостаточности и нейродегенеративных заболеваний. При сахарном диабете вследствие гипергликемии и образования дикарбонильных интермедиатов (глиоксаль, метилглиоксаль и т.д.) данный процесс существенно ускоряется, особенно по отношению к долгоживущим белкам — коллаген, β-амилоид, кристаллин и др. Формирование поперечных сшивок белков снижает эластичность коллагена и ведет к развитию микро- и макроангиопатий. Гликирование структурных белков базальной мембраны почечных клубочков является ключевым фактором развития нефропатии. В механизме развития диабетической нейро- и энцефалопатии, глаукомы и катаракты лежат аналогичные процессы.

Описаны химические соединения, препятствующие образованию (аминогуанидин, производные тиазолидинов, пиридоксамин) и разрывающие (производные фенацилтиазолия) КПГ-сшивки в гликированных белках.

Цель. Поиск и изучение фармакологической активности соединений, влияющих на процессы гликирования белков при экспериментальном сахарном диабете.

Материалы и методы. Нами был сформирован банк литературных данных по соединениям, влияющим на процессы гликирования белков, проведен компьютерный поиск среди баз данных новых химических соединений (50 тыс. соединений) и проведено тестирование в системе гликирования альбумина

глюкозой и метилглиоксалем. Выявлены соединения, превосходящие по антигликирующему действию аминогуанидин — вещество АВ-19 (патент RU 2612300), и по способности разрывать сформированные КПГ-сшивки алагебриум — вещество ДФ-5 (патент RU 2627769).

На втором этапе исследования проверяли действие соединений в опытах на животных (крысы Спрег-Доули) на модели стрептозотоцин-индуцированного (45 мг/кг, внутривенно) сахарного диабета при уровне глюкозы плазмы крови не менее 15 ммоль/л. Антигликирующее соединение АВ-19 вводили в дозе 20 мг/кг в течение 3 месяцев исследования. Разрыватели КПГ-связей — соединение ДФ-5 и вещество сравнения алагебриум — вводили животным со сформированным 2-х месячным сахарным диабетом в дозе 12,5 мг/кг течение 1 месяца.

Результаты и обсуждение. Установлено, что вещество АВ-19 у животных с 1-й формой сахарного диабета, не снижая содержания глюкозы в крови, как и вещество сравнения, более чем в 2 раза снижает содержание в плазме крови концентрацию КПГ. Соединение оказывало нефропротективное действие (снижало концентрацию белка в моче в 2,6 раза и КПГ в ткани почек на 24 %, нормализовало клиренс креатинина). При гистологическом анализе установлено достоверное увеличение площади клубочка нефрона, уменьшение фибронектин-, КПГ- и РКПГ-позитивного материала. Соединение АВ-19 оказывало кардио-, нейро- и энцефалопротективное влияние, по выраженности действия превышая вещество сравнения аминогуанидин. Вещество ДФ-5 и алагебриум, не снижая уровня глюкозы в плазме крови, снижали уровень гликированного гемоглобина и улучшали растворимость гликированного коллагена. Изученные вещества оказывали эндотелиопротекторное действие, понижая коэффициент эндотелиальной дисфункции более, чем в 2 раза.

Выводы. Выявлено соединение АВ-19, подавляющее образование КПГ, и соединение ДФ-5, разрушающее сшивки гликированных белков в условиях экспериментального сахарного диабета. Показано, что их эффективность как средств профилактики и терапии осложнений сахарного диабета, соответственно, превышает таковую для веществ сравнения.

Результаты пилотного тестирования по клинической фармакологии для проведения первичной аккредитации выпускников медицинских вузов

Спешилова С. А., Ершиков С. М., Синицина О. А.

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, sspeshilova@yandex.ru

Актуальность. В современном образовании использование тестов — это одно из рациональных и эффективных дополнений к методам проверки знаний, в том числе и при проведении первичной аккредитации выпускников, раздела по клинической фармакологии. Определение качественных характеристик тестовых заданий является обязательным требованием к контрольно-измерительным материалам, используемым при проверке знаний в ходе аккредитационной процедуры.

Цель. Подготовка фонда оценочных средств по клинической фармакологии для проведения первичной аккредитации по специальностям 31.05.01 «Лечебное дело» и 31.05.02. «Педиатрия».

Материалы и методы. Для проведения тестирования рабочей группой были сформированы 120 заданий в тестовой форме (3 варианта, по 40 заданий в каждом) для специальности «Лечебное дело» и «Педиатрия». В тестировании приняли участие 140 обучающихся по специальности «Лечебное дело» и 150 обучающихся по специальности «Педиатрия» из медицинских университетов РФ: Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова (ПСПбГМУ), Волгоградского государственного медицинского университета (ВГМУ), Архангельского Северного государственного медицинского университета (СГМУ) и ЯГМУ. Ответы студентов на задания были внесены в матрицу тестирования, которая обрабатывалась в программе ITEMAN, версии 4.3, разработанной Assessment Systems Corporation. Для каждого задания рассчитывались коэффициенты: трудности, дискриминативности, сводная статистика теста, показатели надёжности теста и проводился дистракторный анализ. После изъятия некондиционных заданий и повторной статистической обработки был сформирован отчёт, который содержал уточнённые показатели. Баллы, полученные испытуемыми при тестировании знаний, были статистически обработаны в программе STATISTICA 10.

Результаты. Сводные статистические данные каждого из вариантов теста показали, что успешно прошли эмпирическую проверку: 61 задание (50,8 %) по специальности «Лечебное дело» и 85 заданий (70,8 %) по специальности «Педиатрия». После устранения некондиционных заданий повысились показатели: решаемости вариантов теста (в среднем 0,709 для заданий по специальности «Лечебное дело» и 0,707 для заданий по «Педиатрии»); дискриминативности заданий (в среднем 0,307 для заданий по специальности «Лечебное дело» и 0,406 для заданий по «Педиатрии»); надёжности тестов, особенно в случае тестов для специальности «Лечебное дело». При сравнительном анализе результатов тестирования студентов различных вузов средние величины доли правильных ответов колеблется в пределах от 0,64 до 0,74 среди обучавшихся по специальности «Лечебное дело», по специальности «Педиатрия» в пределах от 0,51 до 0,72.

Выводы. 1. В результате проведенного тестирования выявлено, что большинство заданий пригодны для дальнейшего использования в качестве оценочных средств по клинической фармакологии при проведении первичной аккредитации выпускников.

2. Изъятие заданий теста, не удовлетворяющих требованиям оптимальной трудности и дискриминативности, привело к повышению средних значений показателей решаемости и различительной способности теста, увеличению дискриминативности отдельных заданий теста.

3. Для формирования банка качественных научно обоснованных контрольно-измерительных материалов для проведения аккредитационного тестирования выпускников целесообразно регулярное проведение аналогичных исследований с привлечением большего числа испытуемых разных вузов при условии предварительного ознакомления с базой тестовых заданий.

Особенности патогенетической терапии у больных рассеянным склерозом, имеющих аутоиммунную патологию щитовидной железы

Спирин Н. Н., Киселева Е. В.

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, katerinar 86@mail.ru

Актуальность. Изучение факторов, оказывающие влияние на эффективность препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), является, на сегодняшний день, достаточно актуальным. Коморбидность рассеянного склероза (РС) с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) рассматривалась в наших исследованиях ранее, но вопрос тактики ведения больных РС, подбор наиболее эффективных препаратов для патогенетической терапии РС подробно не изучался.

Цель. Оценить эффективности патогенетической терапии РС в условиях аутоиммунной патологии ЩЖ.

Материалы и методы. Было проанализировано 29 больных (24 женщин и 5 мужчин) РС с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ и эутиреозом. В группу сравнения вошли 24 пациентов (22 женщин и 2 мужчин) с рассеянным склерозом без патологии ЩЖ. Диагноз рассеянного склероза был установлен по критериям W. I. McDonald (2005, 2010). Все пациенты находились в стадии клинической ремиссии. Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту и получаемой патогенетической терапии. Продолжительность получения препаратов, изменяющих течения РС, составила 6 лет [5; 9] и 7 лет [5; 9], соответственно. Для оценки выраженности неврологического дефицита использовалась шкала инвалидизации EDSS. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполнялась на МР-сканере Siemens Essenza с магнитной индукцией 1,5 Тесла. Для анализа особенностей течения РС использовались критерии канадской группы исследователей (Rush C. A., Heather J. M., Freedman M. S., 2015). Для анализа полученных результатов применялась программа Statistica 10,0, методы непараметрической статистики (критерий Манна – Уитни (*U*),

точный критерий Фишера). Критический уровень значимости составлял $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение. За время получения препаратов скорость прогрессирования РС у пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител составила 0,54 балл/год, в группе сравнения — 0,35 балл/год, $p = 0,05$. Отрицательная динамика по данным МРТ наблюдалась у 19 больных (67 %) в первой группе и только у 5 больных (21 %) без патологии ЩЖ ($p = 0,0008$). 17 пациентов (61 %) с повышенным титром антитиреоидных антител имели очаги, накапливающие контрастное вещество, на фоне лечения, 4 больных (16 %) в группе без патологии ЩЖ ($p = 0,001$). В ходе оценки частоты встречаемости критериев агрессивного течения 13 больных (48 %) в первой группе имели два и более критериев, и только 4 больных (17 %) в группе сравнения ($p = 0,02$). Соответственно, в группе с повышенным титром антитиреоидных антител у 5 больных (17 %) потребовалось 2 и более замен ПИТРС ($p = 0,03$). 7 больных (29 %) РС без патологии ЩЖ имели только 1 замену препарата, у остальных пациентов данной группы замен препаратов не потребовалось. У больных первой группы всего было произведено 18 замен препаратов, из них 12 замен (67 %) — препараты группы интерфероны, 5 замен (33 %) — глатирамера ацетат, как в результате неэффективности, так и вследствие побочных эффектов. В группе сравнения потребовалось 6 замен препаратов, все 6 раз были заменены препараты группы интерферонов.

Выводы. Наличие антител к антигенам ЩЖ у пациентов с РС может являться предиктором агрессивного течения демиелинизирующего процесса и, как следствие, причиной неэффективности ПИТРС. Больные РС с повышенным титром антитиреоидных антител, особенно имеющие обширное очаговое поражение вещества головного мозга, требуют активного наблюдения и рассмотрения вопроса о более раннем начале терапии ПИТРС второй линии.

Работа поддержана грантом президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых. Грант № 14.W01.18.6100-МК.

«AnimalStatus» — регистрация данных состоянии животных в фармакологическом эксперименте

Стародубцева О. И., Бережнова Т. А., Преображенская Н. С.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Olyastarodubceva@mail.ru

Актуальность. Фармацевтическая промышленность не стоит на месте, каждый год разрабатывается и внедряется в производство огромное количество новых лекарственных средств, основными потребителями которых являются, конечно, ученые и врачи различных специальностей. Это подтверждает и стремительный рост мирового фармацевтического рынка, который по прогнозам IMS Health, к 2020 году составит порядка 1,5 трлн долларов. Для того чтобы новый лекарственный препарат был допущен до производства, необходимо провести большое количество фармакологических исследований, подтверждающих его эффективность и безопасность, а это требует значительного количества материальных и человеческих ресурсов. Немалая часть таких экспериментов проводится с участием лабораторных животных, работа с которыми — процесс достаточно трудоемкий. Для правильной оценки действия лекарственного средства необходим ежедневный учет и фиксация данных о состоянии животных. Как правило, записи о необходимых показателях вручную вносят в журнал исследований, что занимает достаточно большое количество времени, особенно при больших масштабах эксперимента.

Цель работы. Разработать мобильное приложение для регистрации данных о состояниях животных в фармакологическом эксперименте.

Материалы и методы. Для реализации мобильного приложения была использована операционная система Андроид с включением встроенной СУБД (система управления базами данных) SQLite. Приложение разработано с помощью программы Android Studio 2.2.3.

Результаты исследования. При проведении внешнего осмотра животного, программа предлагает произвести оценку следующих показателей: состояние шерсти, чистоту глаз и ушей, двигательную активность, отношение к пище и воде, реакцию на звук, массы тела. Каждый из указанных параметров выражен в баллах, что позволяет следить за динамикой перечисленных показателей, а также обеспечивает возможность последующей статистической обработки полученных результатов. После выбора в программе необходимого параметра отображается список с возможными вариантами его оценки. Программа позволяет: создавать локальные базы данных (БД) приложения на мобильном устройстве экспериментатора и использовать созданные БД для хранения результатов наблюдений за состоянием животных в ходе экспериментов; БД содержит в себе перечень экспериментов, информацию о группах животных, о каждом животном в отдельности и его осмотрах, привязанных к дате и времени; многооконный интерфейс приложения позволяет управлять экспериментами: (добавлять, изменять, удалять); управлять группами в каждом эксперименте: (добавлять, изменять, удалять); управлять животными в каждой группе: (добавлять, изменять, удалять); управлять осмотрами состояния каждого животного: добавлять, изменять, удалять; сохранять все введённые параметры и показатели в БД; загружать из БД и отображать в интерфейсе все введённые ранее параметры и показатели. Для работы данного приложения необходимо любое мобильное устройство (смартфон, планшет и т.п.) с операционной системой Андроид 4.1. и новее. Приложение может использоваться в любых экспериментальных медицинских исследованиях, включая токсикологические, фармакологические, хирургические исследования.

Выводы. Мобильное приложение облегчает и ускоряет регистрацию данных о состоянии животных в эксперименте, позволяет оперативно оценить их динамику, отражает в интерфейсе все введенные параметры и показатели. Установка приложения на несколько мобильных устройств обеспечивает оперативный доступ к данным всем пользователям, принимающим участие в эксперименте.

Влияние хронического неонатального введения аналога АВП(6-9) — Ac-D-MPRG на поведение белых крыс в онтогенезе

[1]Стаханова А. А., [1]Воскресенская О. Г., [2]Голубович В. П., [1]Каменский А. А.

[1]*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, anna.stahanova@inbox.ru;*

[2]*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

Актуальность. С-концевая последовательность аргинин-вазопрессина является функционально важным участком для проявления поведенческих эффектов. Нами было показано, что аналог АВП(6-9) — Ac-D-Met-Pro-Arg-Gly-NH_2 (Ac-D-MPRG) — обладает биологической активностью, которая выше, чем у прототипа.

Целью представленной работы стало исследование влияния хронического неонатального введения (с 3-го по 7-й дни жизни) Ac-*D*-MPRG детенышам крыс на уровень депрессивности животных и на выработку навыка с отрицательным подкреплением.

Материалы и методы. Опыты проводились на детенышах белых крыс обоего пола. Крысят в выводке делили на две группы: контрольную — вводили растворитель (дистиллированную воду) и опытную — раствор пептида интраназально в дозах 1,0 и 10 мкг/кг с 3-го по 7-й дни жизни. Все выводки содержались в отдельных клетках вместе с матерью до 30-го дня, после мать отсаживали. На 47-й день жизни самцов и самок рассаживали, чтобы избежать спаривания животных. Тесты проводили с 8 утра и до 18 часов вечера. Опыты проводились с соблюдением всех биоэтических норм. Исследования проводили на животных трех возрастных групп: 1-я возрастная группа — 35 – 39 дни жизни, 2-ая возрастная группа — 49 – 53 дни жизни и 3-я возрастная группа — 63 – 67 дни жизни. Для выявления антидепрессантных свойств использовали тест «принудительное плавание», а для выработки навыка — тест «условная реакция активного избегания» (УРАИ).

Результаты и их обсуждение. У животных 1-ой возрастной группы антидепрессантное действие тетрапептида при его введении в дозе 1,0 мкг/кг выражалось в увеличении длительности первого периода активного плавания и времени пассивного плавания (особенно выражено у самок). При выработке УРАИ у животных, получавших тетрапептид в дозе 1 мкг/кг, количество выполненных реакций (ВР) достоверно выше, чем в

контрольной группе, начиная с 3-го дня, а у животных, получавших тетрапептид в дозе 10 мкг/кг, начиная с 2-го дня обучения. Выработанный навык сохраняется у животных при использовании обеих дозах. У 2-й возрастной группы антидепрессантные свойства тетрапептида проявились у животных, получавших препарат в дозе 1,0 мкг/кг в увеличении длительности первого периода активного плавания и времени пассивного плавания, а также в уменьшении количества актов иммобилизации. У животных, получавших пептид в обеих дозах, наблюдалось более позднее наступление времени иммобилизации. При выработке УРАИ у животных, получавших тетрапептид в дозе 1 мкг/кг, количество ВР достоверно выше, чем в контрольной группе, начиная с 3-го дня, а у животных, получавших тетрапептид в дозе 10 мкг/кг, начиная с 4-го дня обучения. У 3-й возрастной группы антидепрессантное действие тетрапептида проявилось при введении в дозе 1,0 мкг/кг в увеличении времени пассивного плавания (особенно выражено у самцов). Иммобилизация наступает позднее и ее время достоверно снижено. В тесте УРАИ неонатальное введение тетрапептида в дозе 1 мкг/кг вызвало достоверное увеличение количества ВР на 2-й и 3-й обучения, а при дозе 10 мкг/кг — на 1-й и 4-й дни обучения. Количество ВР при проверке сохранения навыка и суммарно за 4 дня обучения в опытных группах достоверно выше, чем в контрольных, при введении обеих доз препарата.

Выводы. Таким образом, полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что хроническое неонатальное введение Ac-D-MPRG оказывает длительное положительное влияние на выработку навыков и снижает уровень депрессивности животных, что предполагает использование этого тетрапептида в качестве возможного лекарственного препарата.

Работа выполнена в рамках договора о научно-техническом сотрудничестве между ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» и кафедрой физиологии человека и животных Биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова и поддержана грантом РФФИ (проект № 15-04-051040).

Центральные модуляторные эффекты холиноблокаторов в раннем онтогенезе

Сташина Е. В. Зеленер А. О., Байрамов А. А, Шабанов П. Д.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, alekber@mail.ru

Большинство факторов, воздействующих на развивающийся мозг в эмбриональном периоде, нарушает формирование (онтогенез) основных нейромедиаторных систем, прежде всего, моноаминов и ацетилхолина, что показывает высокую чувствительность мозга в критические периоды своего развития в перинатальном периоде. Перинатальные манипуляции активностью некоторых медиаторных систем, в частности холинергической системы, приводят к различным структурно-функциональным изменениям в развивающемся головном мозге (Dam K. et al., 1999; Slotkin T. A., 2004).

Целью данной работы явилось изучение эффектов центральных М- и Н-холиноблокаторов на динамику развития нейромедиаторных систем головного мозга 20-дневных эмбрионов крыс, в различные сроки пренатального периода.

Материалы и методы. Беременным самкам крыс линии Вистар в 9 – 11, 12 – 14 и 17 – 19 дни гестации производились 3-разовые внутримышечные инъекции (1 раз в день) холинотропных препаратов центрального действия — метамизил (Мет) в дозе 2 мг/кг (М-холиноблокатор) и ганглерон (Гнл) 12 мг/кг (Н-холиноблокатор). На 20-й день беременности проводили извлечение и декапитацию плодов (головной мозг без мозжечка замораживали в жидком азоте). Концентрацию дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ) и их метаболитов в головном мозге плодов крыс определяли методом ВЭЖХ-ЭД в системе Beckman System Gold с электрохимическим детектором LC-4C.

Результаты исследований показали, что пренатальное воздействие холинотропными препаратами центрального действия метамизилом и ганглероном вызывает дисбаланс содержания нейромедиаторов ДА, 5-ГТ и их метаболитов в головном мозге эмбрионов опытных групп к 20-ому дню пренатального развития по сравнению с контролем. Модуляция активности как М-холинергической, так и Н-холинергической системы развивающегося мозга плода может привести к значительным изменениям в активности основных медиаторных систем мозга. Соответственно, механизмы пренатального воздействия различных химических факторов с холинотропными свойствами могут быть опосредованы как М-холинергической, так и Н-холинергической системой. Сравнительный анализ показал, что к воздействию холинолитиков в пренатальном периоде более чувствительна 5-ГТ-ергическая медиаторная система, чем ДА-ергическая. Снижение концентрации 5-ГТ и изменение его оборота отмечается на всем протяжении второй половины периода беременности при воздействии как метамизилом, так и ганглероном. Было отмечено, что ДА-ергическая система головного мозга у генотипических самцов и самок эмбрионов более чувствительна к воздействию Н-холинотропного препарата ганглерона. Более значительные изменения медиаторного статуса отмечается в ранние сроки гестационного периода (10-е и 13-е сутки) у плодов различного генетического пола. Пренатальная экспозиция метамизила не оказала существенное влияние на содержание ДА в головном мозге эмбрионов как мужского, так и женского пола. Хотя отмечалось определенная тенденция к снижению уровня ДА в исследуемых группах.

Выводы. Таким образом, в раннем онтогенезе холинотропные препараты М- и Н-типа действия оказывают неблагоприятный эффект на формирование нейромедиаторных систем головного мозга 20-дневных эмбрионов крыс, то есть действуют как нейротоксиканты, что может стать причиной нарушения половой дифференцировки мозга в неонатальном периоде и отдаленных поведенческих нарушений в пубертатном возрасте.

Модуляторы активности метаболических ферментов и их транскрипционных факторов для лечения шванном и менингиом

Степанова Д. С., Чернов Дж., Шимановский Н. Л.

Российский национальный исследовательский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Актуальность. Нейрофиброматоз II типа — тяжёлое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу и проявляющееся образованием множественных доброкачественных опухолей (преимущественно, шванном и менингиом) в центральной и периферической нервной системе. Заболевание связано с возникновением инактивирующих мутаций в гене *NF2,* однако молекулярный патогенез опухолевой трансформации до сих пор не изучен. Также, до сих пор не разработана консервативная терапия данного заболевания, и пациенты вынуждены подвергаться многократным хирургическим вмешательствам по удалению опухолей, что существенно снижает качество и продолжительность жизни.

Целью настоящего исследования являлось изучение принципиально нового подхода к поиску мишеней для разработки фармакотерапии нейрофиброматоза II типа, а именно, возможности патогенетического воздействия на изменённые пути энергетического метаболизма клеток шванном и менингиом.

Материалы и методы. Сравнительная оценка внутриклеточного уровня низкомолекулярных энергетических метаболитов в клетках была выполнена с помощью ГХ-МС/МС и ВЭЖХ-МС/МС. Уровень экспрессии генов, кодирующих метаболические ферменты, оценивали методом rGWH с коммерческими зондами Taqman к исследуемым генам, конечный уровень белков-метаболических ферментов в клетках оценивали с помощью иммуноблоттинга. Функциональная инактивация генов *MTOR, RPTOR, RICTOR, ACACA* и *MLYCD* достигалась трансфекцией малыми интерферирующими РНК к соответствующим генам.

Результаты и обсуждение. Мы сравнили метаболические профили нормальных и *Nf2*-отрицательных шванновских клеток и нормальных и *Nf2*-отрицательных эмбриональных мышиных фибробластов и обнаружили существенные отличия в уровнях метаболитов, участвующих в энергетическом обеспечении клетки. В *Nf2*-отрицательных клетках обнаружено значительное повышение уровня жирных кислот и метаболитов цикла трикарбоновых кислот, а также, понижение уровня метаболитов глютамина, свидетельствующее о повышенном глютаминолизе. Также в *Nf2*-отрицательных клетках обнаружено существенное (на 50 – 200 %) повышение уровня экспрессии белков, участвующих в липогенезе, которое связано с активацией

комплекса Torc1 в результате повреждения гена *Nf2*. *Nf2*-отрицательные клетки оказались более чувствительны к действию ингибиторов синтазы жирных кислот церуленина, GSK2194069, C75 и лютеолина по сравнению с нормальными клетками. Избирательность токсического действия ингибиторов синтазы жирных кислот в отношении *NF2*-отрицательных клеток также была подтверждена на клетках, выделенных из образцов шванном и менингиом человека. Антипролиферативное действие исследованных соединений потенцировалось активаторами ацетил-коА карбоксилазы и снижалось при комбинировании с ингибиторами ацетил-коА карбоксилазы и малонил-коА-декарбоксилазы. Полученные данные позволяют предположить, что ингибиторы синтазы жирных кислот могут быть использованы при разработке фармакотерапии нейрофиброматоза II типа. В последнее время проводится множество исследований, посвящённых изменениям энергетического метаболизма, связанным с злокачественной трансформацией, однако в отношении доброкачественных опухолей подобные исследования не проводились. Доброкачественные опухоли, вследствие относительно низкой скорости роста, как правило не чувствительны к классическим противоопухолевым средствам, таким как цитостатики и антиметаболиты. В то же время, опухоли, развивающиеся в центральной нервной системе, представляют серьёзную угрозу жизни. Мы впервые показали изменения метаболического профиля доброкачественных шванном, что открывает новый подход к поиску терапии доброкачественных опухолей нервной системы с помощью модуляторов активности метаболических ферментов и их транскрипционных факторов.

Выводы. Для клеток опухолей, связанных с нейрофиброматозом II типа, характерно изменение регуляции путей энергетического метаболизма, заключающееся в усилении цикла Кребса, увеличении уровня синтеза жирных кислот и повышении уровня глютаминолиза. Повышение уровня синтеза жирных кислот обусловлено активацией комплекса Torc1 в отсутствие белка мерлин. Ацетил-коА карбоксилаза, малонил-коА декарбоксилаза, синтаза жирных кислот и белок MTOR представляют собой перспективные мишени для фармакотерапии нейрофиброматоза II типа.

Влияние сочетанного применения иммуномодуляторов и антиоксидантов в комплексной терапии синдрома «сухого глаза» при дисфункции мейбомиевых желез

Столярова В. В.

Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород, valentina00@inbox.ru

Актуальность. Нарушение функционального состояния мейбомиевых желез определяется как самая распространенная глазная патология, провоцирующая развитие «синдрома сухого глаза», и составляет до 50 % случаев заболевания органов зрения у взрослого населения развитых стран. При этом синдром «сухого глаза» играет ведущее значение в качестве фактора риска снижения зрительной работоспособности. Возникновение характерных жалоб (ощущение боли, сухости и дискомфорта в глазах, быстрое утомление глаз при повышенной зрительной нагрузке) ухудшает психическое и физическое состояние пациентов и приводит к существенному снижению их «качества жизни» Дисфункции мейбомиевых желез является фактором риска возникновения воспалительных заболеваний век и конъюнктивы, а также может привести к тяжелой степени развития, ведущей к перфорации роговицы и необратимому нарушению зрительной функции глаза. В связи с этим всестороннее рассмотрение факторов риска, закономерностей развития и диагностики, а также методов лечения дисфункции мейбомиевых желез является актуальным.

Цель. Сравнить эффективность методов лечения дисфункции мейбомиевых желез при применении имуномодуляторов и антиоксидантов с различной фармакологической направленностью.

Материалы и методы. В настоящем исследовании применялись методы диагностики, (тест Ширмера, определение времени разрыва слезной пленки, нефелометрия), позволяющие оценить выраженность «синдрома сухого глаза», а также фактор неспецифической иммунной защиты при обследовании 20 условно здоровых волонтеров (группа сравнения) и 50 пациентов, страдающих дисфункцией мейбомиевых желез. Была проведена сравнительная оценка биопроб слезной жидкости и результатов диагностических тестов у 25 пациентов, принимающих актипол и проактив, 1 основная группа, и 25 пациентов, принимающих деринат и эмоксипин, 2 основная группа дополнительно к традиционной схеме терапии, при межгрупповом сравнении и при сравнении с группой волонтеров до и через один месяц после проведения лечения.

Результаты и их обсуждение. При анализе показателей до лечения было выявлено нарушение морфофункционального состояния мейбомиевых желез, обструкция протоков и наличие атрофического процесса эндотелия при статистически однородных значениях теста Ширмера, пробы Норна, а также показателя значения лизоцима у всех 50 пациентов обеих групп, и статистически отличающиеся от показателей группы волонтеров. При контрольном исследовании, проведенном через один месяц после завершения терапии в первой группе не было зарегистрировано рецидивов при статистически однородном значении с группой волонтеров теста Ширмера и пробы Норна у 96 % пациентов, при этом значение фактора неспецифической иммунной защиты возросло у 94 % пациентов. Во второй основной группе контрольном исследовании был зарегистрирован один рецидив, при статистически однородном значении с группой волонтеров теста Ширмера и пробы Норна у 89 % пациентов, при этом значение фактора неспецифической иммунной защиты возросло у 90 % пациентов.

Выводы. Изложенные положения определяют актуальность и важное социально-экономическое значение проблемы диагностики и разработки эффективных методов лечения дисфункции мейбомиевых желез. Проведенный анализ указывает на возможность применения иммуномодуляторов и антиоксидантов в комплексной терапии синдрома «сухого глаза», а также на клиническое преимущество схемы терапии в первой основной группе.

Изучение особенностей влияния длительного периодического приема алкоголя на функциональную активность сердца крыс

Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Церин И. Б., Ионова Е. О., Надорова А. В., Баронина Н. В., Колик Л. Г., Крыжановский С. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, char11@qip.ru

Актуальность. Разработанная нами ранее трансляционная модель алкогольной кардиомиопатии достаточно полно воспроизводит основные клинико-диагностические признаки этого заболевания, что создает экспериментальную базу как для проведения фундаментальных исследований, направленных на изучение патогенетических механизмов, лежащих в его основе, так и поиска новых лекарственных средств для лечения больных с этой патологией [Крыжановский С. А. с соавт., 2015]. Показано, что алкогольная кардиомиопатия, как правило, развивается у людей, длительно и систематически употребляющих высокие дозы алкоголя. Вместе с тем и теоретический, и практический интерес представляет оценка особенностей поражения сердца при длительном периодическом потреблении относительно высоких доз алкоголя, например, по выходным и праздничным дням. Известно, что в этом случае формируется клинический синдром, носящий названия «holiday heart», манифестирующийся преимущественно наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма, в том числе и фибрилляцией предсердий [Carey M. G. et al., 2014; Brunner S. et al., 2017].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей поражения сердца при длительном прерывистом приеме алкоголя.

Материалы и методы. Для решения этой задачи крысы были рандомизированы на 3 группы: 1-я (n = 20) — со свободным доступом к воде и брикетированному корму (стандартный брикетированный корм ПК-120 – 1; ООО «Лабораторснаб», РФ) на протяжении всего эксперимента, 2-ая (n = 20) — в качестве единственного источника питьевой жидкости получала 10 % водный раствор этанола в течение 24 недель, 3-я (n = 20) — еженедельно получала 10 % водный раствор этанола с 20:00 пятницы до 8:00 понедельника; в остальные дни животные этой группы имели свободный доступ к воде и брикетированному корму.

Результаты и их обсуждение. Показано, что у животных, получавших алкоголь ежедневно в течение 24 недель, при помощи эхокардиографии регистрируется значительное снижение инотропной функции левого желудочка сердца и его дилатация, что, согласно ранее полученным при разработке трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии данным, свидетельствует о формировании этого патологического процесса. Аналогичные результаты получены у животных, получавших алкоголь 60 часов в неделю в течение 24 недель. Необходимо также подчеркнуть, что эти животные, по сравнению с постоянно пьющими, в сутки потребляли значимо меньшее количество 10 % этанола, соответственно 4,33 ± 0,18 мг/кг и 5,26 ± 0,1 мг/кг/сут. ($p < 0,05$). Не менее важным представляется и тот факт, что у животных, потреблявших алкоголь в течение 60 часов в неделю, в отличие от постоянно пьющих, не формируется зависимость от алкоголя, о чем свидетельствует отсутствие алкогольной мотивации, которую определяли по показателю среднесуточного потребления этанола в условиях свободного выбора между 10 % этанолом и водой и алкоголь-депривационному эффекту через 48 ч после лишения доступа к этанолу. Показано, что животные, потреблявшие алкоголь в течение 60 часов в неделю, в условиях свободного выбора предпочитали воду.

Выводы. Таким образом, длительный периодический прием алкоголя способствует формированию алкогольной кардиомиопатии при отсутствии алкогольной зависимости.

Анализ частоты возникновения побочных реакций у больных ревматоидным артритом на фоне приема болезнь-модифицирующих препаратов

Сулейманова Р. Р., Левитан А. И., Решетько О. В.

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительно-деструктивным поражением суставов и внесуставными проявлениями с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. РА представляет собой одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов (около 1 % в популяции). Течение РА отягощается наличием большого количества осложнений как самого РА, так и его фармакотерапии.

Цель исследования: на основании фармакоэпидемиологического исследования определить частоту возникновения нежелательных явлений у больных с РА.

Материалы и методы. Проведено открытое ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, основанное на анализе 100 медицинских карт стационарных больных с диагнозом РА, поступивших на обследование и лечение в специализированное отделение многопрофильной больницы г. Саратова. Полученные данные были обработаны с помощью программы Excel для WINDOWS XP.

Результаты. Проанализировано 100 медицинских карт стационарных больных с РА. 6 % — мужчины и 94 % — женщины, средний возраст которых составил 49,8 ± 11,68 и 57 ± 12,0 лет соответственно. Продолжительность заболевания РА 11 ± 9,46 лет. По клинической стадии РА распределился следующим образом: очень ранПРя стадия — 5 %, ранПРя стадия — 12 %, развернутая стадия — 35 %, поздПРя стадия — 48 %.

По данным анамнеза на фоне приема базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов побочные реакции (ПР) возникли в 43 % случаев.

Метотрексат стал причиной 72,1 % всех случаев ПР, которые привели к временной или полной отмене препарата: 20,9 % — повышение печеночных трансаминаз (из них 9,3 % — лекарственный гепатит), 13,9 % — диспептические явления (тошнота, боли в эпигастрии), 7 % — анемия, 4,7 % — лейкопения, 7 % — тромбоцитопения, 4,7 % — головные боли, 7 % — пневмонит (метотрексатное легкое), 2,3 % — кожные высыпания, 2,3 % — аллопеция, 2,3 % — фурункулез.

Использование сульфасалазина привело к развитию 20,9 % ПР: 11,6 % — аллергических реакции в виде кожных проявлений (крапивница или аллергический дерматит), 2,3 % — анемия, 4,7 % — диспептических явлений, 2,3 % — иммуносупрессия, проявившаяся активацией вируса H. Zoster.

По 1 случаю аллергических реакций пришлось на гидроксихлорохин и лефлуномид. Также 1 ПР было зафиксировано при использовании инфликсимаба — саркоидоподобная реакция.

Выводы. Почти в половине случаев фармакотерапии РА болезнь-модифицирующими препаратами были отмечены ПР, наиболее часто ПР возникали на фоне приема метотрексата, что объясняется его более частым назначением как основного средства для лечения РА.

Влияние пробиотика Энзимспорин на колонизационную резистентность кишечника

Султангазин Г. М., Андреева А. В., Николаева О. Н.

Башкирский государственный аграрный университет, Уфа, oksananik83@mail.ru

Актуальность. Известно, что применение антибиотиков для профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний оказывается все менее эффективно и небезопасно, вследствие возникновения к ним антибиотикоустойчивых мутированных штаммов микроорганизмов, накопления их в тканях организма и проявления к ним аллергических реакций со стороны организма животного. В настоящее время совершенствование пробиотиков идёт в сторону расширения антагонистической активности против условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, а именно, использование «споровых» пробиотиков на основе бактерий рода *Bacillus*.

Цель исследования — изучение влияния пробиотика Энзимспорин на динамику нормофлоры и условно-патогенной микрофлоры микробиоценоза кишечника новорождённых телят.

Материалы и методы. Энзимспорин содержит спорообразующие бактерии *Bacillus subtilis BKM B-2998D, Bacillus licheniformis BKMD-2999D, Bacillus subtillis BKMB-3057D* в равных соотношениях, сухую молочную сыворотку, мальтодекстрин, кукурузную муку. Телята контрольной группы содержались в условиях принятой технологии содержания и кормления; телята второй группы получали пробиотик Энзимспорин в дозе 1 г на голову перорально с рождения в течение 10 дней; третьей — пробиотик Энзимспорин в дозе 1 г на голову перорально с первого по 10-й день, затем в дозе 2 г на голову перорально с 20-го по 30-й день от рождения; четвёртой — пробиотик Энзимспорин в дозе 1 г на голову перорально с первого по 10-й день, затем в дозе 2 г на голову перорально с 10-го по 30-й день от рождения. До начала опытов, а затем на 10, 20 и 30-й дни от начала исследований проводилось взятие фекалий для микробиологических исследований. Микробиологическое исследование фекалий включало определение состава микрофлоры кишечника и типизацию микроорганизмов (лакто- и бифидобактерий, условно-патогенных бактерий). Популяционный уровень каждой группы микроорганизмов выражали в десятичных логарифмах.

Результаты и их обсуждение. Во всех опытных группах телят, получавших пробиотик Энзимспорин, наблюдалось динамичное снижение условно-патогенной микрофлоры. Так, количество кишечной палочки снижалось интенсивнее в микробиоценозе животных третьей и четвёртой групп, что составило, по сравнению с контрольными значениями, на 10-й день исследования — в 1,2 и 1,15 раза (на 0,8 lg КОЕ/г и 0,6 lg КОЕ/г), на 20-й — в 1,4 и 1,3 раза (на 1,8 lg КОЕ/г и 1,7 lg КОЕ/г) и на 30-й день — в 1,3 и 1,28 раза (на 1,7 lg КОЕ/г и 1,6 lg КОЕ/г), соответственно. Максимальное угнетение стафилококков наблюдалось в кишечнике телят третьей группы. На 10-й день опыта данный показатель был ниже контрольных значений в 1,2 раза (на 0,3 lg КОЕ/г), на 20-й — в 1,4 раза (на 0,6 lg КОЕ/г), на 30-й — в 1,6 раза (на 1,3 lg КОЕ/г). Низкий уровень содержания энтерококков, клостридий и дрожжеподобных грибов регистрировался в микробиоценозе кишечника телят третьей и четвёртой опытных групп, где их содержание было статистически ниже контрольной группы во все сроки проведённых исследований.

Фоновый показатель бифидобактерий в кишечнике новорождённых телят колебался от 4,6 до 5,7 lg КОЕ/г, лактобактерий от 3,4 ± 0,06 – 4,3 ± 0,05 lg КОЕ/г. Использование пробиотика Энзимспорин достоверно увеличивало количество бифидо- и лактобактерий в кишечнике телят по срокам опыта. Так, на

10-й день исследований количество бифидо- и лактобактерий было максимальным в третьей опытной группе, что превышало контрольные значения, соответсвенно, в 1,2 раза (на 0,5 lg КОЕ/г) и в 1,5 раза (на 1,2 lg КОЕ/г); на 20-й день — в 1,2 раза (на 0,6 lg КОЕ/г) и 1,6 раза (на 0,38 lg КОЕ/г); на 30-й день — в 1,4 раза (на 1,7 lg КОЕ/г) и в 2,3 раза (на 2,3 lg КОЕ/г).

Выводы. Таким образом, установлено, что у телят, получавших пробиотик Энзимспорин, с возрастом увеличивалась численность популяций полезной микрофлоры и уменьшалось количество условно-патогенной.

Влияние нового 5-нт$_{2a}$-антагониста на кровоток в области средней мозговой артерии в условиях ишемии

[1]Султанова К. Т., [1,2]Бригадирова А. А., [1,2]Морковина Я. В., [1,2]Мальцев Д. В., [1,2]Яковлев Д. С., [1]Семенова Ю. В.

[1]*Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, sultanova.pharma@gmail.com;*
[2]*Волгоградский медицинский научный центр Волгоград*

Актуальность. Значительную роль в регуляции тонуса сосудов головного мозга играет серотонинергическая нейронная система, нарушение функций которой лежит в основе ряда цереброваскулярных патологий, в том числе транзиторных нарушений кровообращений. Попадая в системный кровоток, серотонин активизирует 5-НТ$_{2A}$-рецепторы, что приводит к вазоконстрикции и изменению гемодинамики в сосудах головного мозга. В ранее проведенных исследованиях был показан 5-НТ$_{2A}$-антоганистический механизм действия соединения РУ-31 — производного 2-метоксифенил-имидазобензимидазола. В настоящее время проводится расширенное доклиническое исследование его специфических фармакологических свойств, в рамках которого целесообразно изучение серотонин-индуцированного изменения показателей скорости мозгового кровотока в условиях преходящей глобальной ишемии.

Целью исследования явилось изучение 5-НТ$_{2A}$-антоганистической активности соединения РУ-31 и ципрогептадина на модели серотонин-опосредованного изменения скорости кровотока в бассейне средней мозговой артерии в условиях преходящей глобальной ишемии.

Материалы и методы. При исследовании влияния соединения РУ-31, синтезированного в НИИ ФОХ ЮФУ (г. Ростов-на-Дону) и ципрогептадина на кровоток в проекции средней мозговой артерии при моделировании ишемии использовались 18 крыс-самцов, массой 220 – 240 г, из которых было сформировано 3 группы по 6 особей в каждой — контрольная и группы для изучаемых веществ в дозе 10 мг/кг для соединения РУ-31 и 14 мг/кг для ципрогептадина. Исследование проходило в два этапа. На первом этапе производилось моделирование ишемии наркотизированным животным (хлоралгидрат, 400 мг/) путем билатеральной окклюзии общих сонных артерий. Второй этап проводился через 3 дня. За 4 часа до начала эксперимента животные отсаживались на пищевую депривацию. За 1 час до эксперимента осуществлялось интрагастральное введение исследуемых соединений. После наркотизации производились оперативный доступ в области теменной кости и катетеризация бедренной вены, в которую вводился серотонин (20 мг/кг). Проводилась регистрация показателей линейной скорости мозгового кровотока. Об уровне фармакологической активности исследуемых соединений судили по изменению реакции скорости кровотока, в ответ на введение серотонина. Оценка результатов проводилась в сравнении с группой контроля. Статистический анализ проводился с использованием однофакторного дисперсионного анализа с критерием Ньюмена-Кеулса в ПО GraphPad Prism 5.0.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенной работы было выявлено, что при внутрижелудочном введении соединения РУ-31 процент максимального снижения скорости кровотока составляет 24,48 ± 0,9. Менее эффективным оказалось предварительное внутрижелудочное введение ципрогептадина: процент максимального падение скорости мозгового кровотока составил 30,66 ± 1,1. Процент максимального падения скорости мозгового кровотока в контрольной группе составил 35,09 ± 1,5. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном вазодилатирующем влиянии соединения РУ-31 на тонус сосудов церебрального русла.

Выводы. Новый 5-НТ$_{2A}$-антагонист соединение РУ-31 устраняет влияние эффектов серотонина на сосуды головного мозга в условиях ишемии и превосходит по выраженности действия препарат сравнения ципрогептадин.

Исследование выполнено в рамках государственного контракта № 14.N08.11.0159 от «02» июня 2017 г.

Сравнительная оценка профилактического и лечебного защитного эффектов цитидин 5′-дифосфохолина при моделировании фокальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс

Суфианова Г. З., Шапкин А. Г., Хлёсткина М. С.

Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, sufarm@mail.ru

Актуальность. Перспективным лекарственным препаратом для предупреждения и лечения ишемических нарушений различной этиологии является цитидин-5′-дифосфохолин (ЦДП-холин, цитиколин).

Цель исследования. Сравнительная оценка защитного эффекта ЦДП-холина при профилактическом и лечебном введении на модели фокальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс

Материалы и методы. Работа выполнена на 30 беспородных белых крысах обоего пола, весом 150 – 200 г. Все животные были разделены на 3 основные подгруппы. Первая (контрольная) группа (N=10) была представлена животными у которых осуществлялось моделирование ишемии головного мозга на фоне в/б введения физиологического раствора NaCl (0,9 %, 0,4 мл). Во второй группе (N=10) проводилось моделирование ишемии головного мозга с последующим ежедневным лечебным назначением ЦДП-холина в/б введения ЦДП-холина (2000 мг/кг). Третья группа (N=10) была представлена крысами, которым проводилось моделирование ишемии головного мозга на фоне профилактического (за 30 минут) в/б введения ЦДП-холина (2000 мг/кг). Ишемию головного мозга моделировали в течении 30 минут путем интравазальной окклюзии средней мозговой артерии. Проводилась ежедневная оценка неврологического статуса крыс с использованием 4х бальной шкалы Бедерсона. Для гистологического исследования животных выводили из эксперимента на 5 сутки после моделирования повреждения головного мозга путем введения летальной дозы препарата для внутривенной анестезии. Оценку степени гистопатологических изменений при моделировании ишемии осуществляли с использованием 4х бальной модифицированной гистопатологической шкалы, основанной на оценке выраженности ишемических нарушений. Для оценки статистической значимости полученных результатов использовались непараметрические критерии S – Уилкоксона и U – Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. У крыс контрольной группы (1 группа, без введения ЦДП холина) выявлялись типичные неврологические признаки ишемического повреждения головного мозга — гиподинамия, правосторонний гемипарез, атаксия. Средний неврологический балл у животных данной группы составлял 2,9 ± 0,3. Выраженность гистопатологических нарушений в данной группе животных составляла 2,3 ± 0,2 балла, летальность в первые 5 суток — 80 %. При введении ЦДП холина в объеме 2000 мг/кг/сутки в течении первых 5 суток после моделирования ишемии головного мозга у крыс 2 группы отмечалась несколько меньшая летальность (60 %) и выраженность неврологических нарушений, статистически значимая к 5 суткам. Средний неврологический балл у животных данной группы составил 2,8 ± 0,3 (значимые изменения только на 5 сутки — $P < 0,05$). Тем не менее, выраженность гистопатологических нарушений в данной группе была 1,3 ± 0,16 балла, что было значимо меньше чем в контрольной группе ($P < 0,05$). Наиболее выраженный нейропротекторный потенциал ЦДП-холина был выявлен в 3 группе, у крыс с профилактическим введением данного препарата до моделирования ишемии головного мозга. Средний неврологический балл в данной группе составлял 1,04 ± 0,3 ($P < 0,05$ — в сравнении со 2 и 3 группами), выраженность гистопатологических нарушений — 0,86 ± 0,13 ($P < 0,01$ — в сравнении контрольной группой, $P < 0,05$ — в сравнении с 3 группой), летальность за первые 5 суток — 30 %.

Выводы. ЦДП-холин (цитиколин, цераксон) является перспективным профилактическим нейропротекторным средством при ишемическом повреждении головного мозга различного генеза.

Использование цитиколина при проведении нейрохирургических вмешательств

Суфианова Г. З., Суфианов А. А., Шапкин А. Г., Хлёсткина М. С.

Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, sufarm@mail.ru

Актуальность. Ретракционное повреждение нервной ткани при проведении длительных нейрохирургических операций снижает реабилитационный потенциал пациентов и ухудшает течение восстановительного периода. Перспективным лекарственным препаратом для предупреждения и лечения ишемических нарушений различной этиологии является цитидин-5′-дифосфохолин (ЦДП-холин, цитиколин).

Цель. Сравнительная клиническая оценка эффективности пред- и послеоперационного назначения ЦДП-холина у нейроонкологических больных.

Материалы и методы. Исследование выполнено на данных ретроспективного анализа историй болезни 77 пациентов (средний возраст от 40 до 75 лет), находившихся на лечении и обследовании в условиях отделения нейроонкологии ФЦН (г. Тюмень) с 2011 по 2017 гг. Анализировались истории болезней наиболее тяжелых пациентов у которых отмечались ишемические изменения головного мозга, подтвержденные данными нейровизуализации. В первой клинической группе ($N = 30$) анализировалась клиническая эффективность назначения цитиколина (2 г/сутки, в/в) в послеоперационном периоде. Во второй клинической группе ($N = 17$) проводилась оценка профилактического предоперационного, и послеоперационного назначения цитиколина (2 г/сутки, в/в). В контрольную группу ($N = 30$) были включены пациенты, которым, в послеоперационном периоде, проводилась стандартная нейропротекторная и ноотропная терапия.

Для оценки статистической значимости полученных результатов использовались непараметрические критерии S – Уилкоксона и U – Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. Анализ основных клинических исходов у нейрохирургических пациентов прооперированных в ФЦН, показал, что с назначением цитиколина в раннем послеоперационном периоде (1 группа) сопровождалась более быстрым регрессом патологической неврологической симптоматики и снижением летальности с 26,7 % в контрольной группе до 23,3 % (в первый месяц после операции — 13,3 %). При профилактическом дооперационном и раннем послеоперационном назначении цитиколина (2 группа) отмечалось более существенное снижение частоты грубых неврологических нарушений и статистически значимое снижение случаев летального исхода до 11,8 % (5,9 % в первый месяц после операции ($P < 0{,}05$)). Данная тенденция более наглядно прослеживается при анализе кривой выживания Каплан – Мейера. У пациентов данной группы по данным нейровизуализации значительно реже выявлялись ишемические ретракционные очаги в раннем послеоперационном периоде. Полученные результаты в целом соответствуют экспериментальным данным о высоком нейропротекторном потенциале использования цитиколина с профилактической целью.

Выводы. Предоперационное назначение цитиколина с профилактической целью сопровождается снижением ранней послеоперационной летальности и улучшением клинических исходов у нейроонкологических пациентов и более эффективно, чем назначение этого препарата только в послеоперационном периоде.

Антиаддиктивные свойства агонистов рецепторов следовых аминов 1-го подтипа

Суханов И. М., Доротенко А. Р., Долгорукова А. Н., Бортников Н. С., Дорофейкова М. В., Гайнетдинов Р. Р., Звартау Э. Э.

ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, Санкт-Петербург, ilia.sukhanov@gmail.com

Актуальность. Болезни зависимости — хронические рецидивирующие заболевания головного мозга, лечение которых остается недостаточно эффективным. Способность психоактивных препаратов увеличивать выброс дофамина в мезокортиколимбическом и нигростриарном путях рассматривают как ключевое звено развития, поддержания и рецидивирования болезней зависимости. Рецепторы следовых аминов 1-го подтипа (Trace Amine-Associated Receptor 1, TAAR1) экспрессируются в дофаминергических зонах ЦНС и, как показано в предшествующих работах, могут модулировать дофаминергическую нейропередачу.

Цель. Исследование было направлено на оценку TAAR1 рецепторов, как новой мишени для фармакотерапии болезней зависимости.

Материалы и методы. Для фармакологической оценки были использованы высокоселективные агонисты TAAR1 рецепторов, RO5203648 и RO5256397. Влияние TAAR1 рецепторов на развитие и поддержание болезней зависимости изучали на модели сенситизации к стимулирующему действию никотина на двигательную активность, в которой оценивали влияние RO5256397 на выработку и поддержание локомоторной сенситизации. Также, была проведена оценка влияния RO5203648 на двигательную активность новой генетической модели гипердофаминергии, крыс-нокаутов по гену, кодирующему переносчик дофамина. Антикомпульсивное действие TAAR1 агонистов изучали на модели «полидипсия, обусловленная режимом пищевого подкрепления» («фиксированное время 60 секунд» и «фиксированный интервал 60 секунд»). Эффекты RO5256397 на импульсивность были проверены в тесте «автоформирование условнорефлекторной реакции нажатия на педаль». Чтобы исключить влияние локомоторных эффектов TAAR1 агонистов на полученные результаты, эффекты RO5263397 на двигательную активность были оценены в дополнительном эксперименте.

Результаты и их обсуждение. RO5263397 в дозе 10 мг/кг предотвращал развитие сенситизации к стимулирующему влиянию никотина на двигательную активность, а также снижал повышенную двигательную активность у сенситизированных к никотину животных. Введение RO5203648 в дозе 3 мг/кг снижало двигательную активность у крыс-нокаутов по гену, кодирующему переносчик дофамина. RO5263397 дозо-зависимо блокировал компульсивное питьё у крыс в модели «полидипсия, обусловленная режимом подкрепления». RO5263397 в дозе 10 мг/кг снижал импульсивность крыс в тесте «автоформирование условнорефлекторной реакции нажатия на педаль». RO5263397 не влиял на горизонтальную активность крыс, однако в дозах 3 и 10 мг/кг подавлял вертикальную активность животных.

Выводы. Результаты проведённых экспериментов показывают, что TAAR1 рецепторы могут влиять на процессы, играющие определённую роль в патогенезе болезней зависимости. Эти данные могут также свидетельствовать, что TAAR1 рецепторы могут рассматриваться как мишень для создания новых фармакологических средств для профилактики и терапии болезней зависимости.

Изучение поведенческих и нейрохимических эффектов ноотропных препаратов у мышей с различным уровнем удержания внимания к объектам

Сухорукова Н. А., Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Салимов Р. М., Ковалёв Г. И.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, natalipharm@mail.ru

Актуальность. В лаборатории радиоизотопных методов исследований НИИ фармакологии имени В. В. Закусова предложен новый тест состояния «дефицита внимания» на основе аутбредной линии мышей CD-1 — «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (Salimov R. M., Kovalev G. I., 2013). Тест базируется на врожденном профиле исследовательского поведения подопытных животных и по ряду показателей позволяет одновременно оценивать в эксперименте широкий спектр возможного действия вещества (ноотропное, транквилизирующее, седативное и психостимулирующее).

Целью работы являлось сравнительное исследование влияния 6-ти кратного внутрибрюшинного введения препаратов пантогам (100 мг/кг/день), пантогам-актив (200 мг/кг/день) и семакс (0,6 мг/кг/день) на показатели поведения в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» и параметры

нейромедиаторных систем головного мозга субпопуляций аутбредной линии мышей CD-1.

Материалы и методы. В экспериментах использовались самцы аутбредной линии мышей CD-1 SPF-категории (Specific Pathogen Free), весом 25 – 30 г., возрастом 1 месяц. Для оценки поведения животных использовали ЗОКЛ. При завершении введения препаратов и поведенческого тестирования животных извлекали структуры головного мозга (префронтальная кора и стриатум) для измерения оборота моноаминов. Содержание моноаминов и их метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ-ЭД). Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. В тесте были обнаружены два фенотипа грызунов, различающиеся по величинам индекса внимания к объектам (ED-ratio). Грызуны подтипа ED-low характеризовались дефицитом внимания к объектам по сравнению с животными подтипа ED-high. Введение пантогама актив вызывало увеличение общего времени, проведенного в боковых отсеках и уменьшение индекса внимания в группе ED-High, а в группе ED-Low — увеличение индекса ED-ratio. Пантогам вызывал увеличение индекса внимания в группе ED-Low. Введение семакса приводило к статистически значимому увеличению индекса ED-ratio в группе животных ED-low, в группе ED-high вызывало увеличение длины первого цикла патрулирования и уменьшение значения ED-ratio. В префронтальной коре у грызунов ED-low наблюдалось статистически значимое снижение концентрации НА и 5-ГИУК. В стриатуме грызунов данной группы наблюдалось значительное снижение содержания 3-МТ и ГВК и уменьшение оборота ГВК по сравнению с ED-high. Пантогам и пантогам актив оказали разнонаправленное влияние на оборот моноаминов в префронтальной коре и стриатуме выявленных фенотипов грызунов. При введении семакса стастистически значимые изменения были обнаружены в показателях оборота серотонина и его метаболитов в выбранных структурах мозга животных обеих субпопуляций.

Выводы. 1. Среди изученных ноотропных препаратов пантогам проявляет селективное влияние на субпопуляцию животных с дефицитом внимания, что характеризует его большую избирательность действия. 2. Изученные субпопуляции грызунов различаются по показателям содержания моноаминов и их метаболитов в структурах головного мозга. Обнаруженные параметры избирательно регулируются при субхроническом введении пантогама. Эффекты при субхроническом введении семакса опосредованы предположительным воздействием на серотонинергическую систему.

Влияние ингаляционно вводимых антилейкотриеновых препаратов на морфологические признаки воспаления в легких при экспериментальной бронхиальной астме

Сырцова М. А., Оковитый С. В.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, marina.syrczova@mail.ru

Актуальность. Бронхиальная астма (БА) представляет собой хронический воспалительный процесс в дыхательных путях, сопровождающийся их обратимой обструкцией и ремоделированием. Эозинофильное воспаление и ремоделирование дыхательных путей, включает субэпителиальный фиброз и гиперплазию миофибробластов, которое является характерными патологическими признаками БА. Тучные клетки (ТК), являются одними из основных клеток, участвующих в патогенезе БА, влияя на процессы эозинофильной инфильтрации дыхательных путей и реактивность бронхов. Перорально вводимые блокатор лейкотриеновых рецепторов — монтелукаст и ингибитор 5-липооксигеназы — зилеутон могут подавлять ремоделирование дыхательных путей при бронхиальной астме.

Цель исследования состояла в оценке влияния ингаляционно вводимых антилейкотриеновых препаратов на морфологические признаки воспаления в легких при экспериментальной бронхиальной астме.

Материалы и методы. Эксперименты были выполнены на 35 беспородных белых половозрелых крысах-самцах. Животных разделили на пять групп. Первая группа — контрольные животные, которым ингаляционно вводили лактозу; у второй группы моделировали овальбуминовую БА [Ворончихин, 2012]; третья группа на фоне БА получала монтелукаст (10 мг/кг); четвертая получала на фоне БА зилеутон (10 мг/кг). Моделирование и введение лекарственных субстанций осуществлялось методом сухой инсуффляции по ранее опубликованной методике [Сырцова, 2014]. Для выявления популяций тучных клеток и эозинофильных гранулоцитов использовали цитохимический метод одновременного выявления данных клеток в гистологических препаратах [Сухорукова, 2013]. Использовали иммуногистохимическую реакцию к альфа-актину по стандартному протоколу.

Результаты и их обсуждение. В группе с экспериментальной БА наблюдали выраженный эозинофильный лейкоцитоз в периферической крови животных и явные морфологические изменения в бронхиальном дереве. Морфологическое исследование легких выявило в перибронхиальном пространстве достоверное возрастание числа эозинофильных гранулоцитов. Параллельно возрастало число ТК в ткани легкого (в 2,2 раза). Помимо этого, ТК выявлялись в гладких мышцах средних и крупных бронхах. В крови число лейкоцитов возрастало в 3,7 раза, эозинофильных гранулоцитов в 4,3 раза, нейтрофильных гранулоцитов в 2,6 раза, а лимфоцитов в 4,8 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Экспрессия альфа-актина была достоверно выше по сравнению с контрольной группой в 12 раз.

В группе и монтелукаста и зилеутона наблюдали статистически достоверное уменьшение количества ТК, эозинофильных гранулоцитов и уменьшение экспрессии альфа-актина гладких мышц в легких по сравнению с группой экспериментальной БА. Картина крови резко отличалась от группы с экспериментальной БА и достоверно не отличалась от значений контрольной группы. Интересно, что в группе зилеутона эти изменения были более выражены, чем в группе монтелукаста. В группах антилейкотриеновых препаратов наблюдали изменения в количестве клеточных компонентов воспаления в бронхах. Картина периферической крови под действием данной терапии изменялась в сторону уменьшения провоспалительных иммунокомпетентных клеток.

Выводы. Таким образом, ингаляционное применение антилейкотриеновых препаратов является перспективным с точки зрения уменьшения выраженности воспаления в легких и, следовательно, большему контролю над бронхиальной астмой.

Эффективность использования нового агониста альфа-2 адренорецепторов в острый период черепно-мозговой травмы у крыс

Сысоев Ю. И., Оковитый С. В.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России, Санкт-Петербург, susoyev92@mail.ru

Актуальность. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из ведущих причин смертности и стойкой утраты нетрудоспособности населения, как в РФ, так и за рубежом. Несмотря на большое количество нейропротекторных средств, эффективность большинства из них в клинической практике является недостаточной. В условиях эксперимента было показано, что агонисты альфа-2 адренорецепторов способны снижать выраженность неврологического дефицита, улучшая гистоморфологическую картину головного мозга у животных после инсульта при введении до или во время ишемии.

Целью исследования явилось изучение нейропротекторной активности, агониста альфа-2 адренорецепторов (мафедина) на модели черепно-мозговой травмы у крыс.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 85 белых беспородных крысах самцах весом 250 – 300 г. В группе контрольных животных было 20 крыс, по 10 — в опытных группах и 15 — в группе интактных.

Черепно-мозговую травму моделировали методом контролируемого кортикального ушиба. У наркотизированных хлоралгидратом животных проводили трепанацию черепа в левой лобной части над зоной сенсомоторной коры. Далее по открытой твердой мозговой оболочке наносился дозируемый удар, высверленную пластину возвращали на место, зашивали разрез кожи.

Поведенческие и функциональные тесты у экспериментальных животных проводили на 1-е, 3-и и 7-е сутки. После послед-

него тестирования осуществляли извлечение мозга для морфологического исследования. На 1-е сутки проводили тест «Стимулирование конечностей», на 3-и — «Открытое поле» и «Стимулирование конечностей», на 7-е — «Цилиндр», «Staircase test» и «Стимулирование конечностей». Объем повреждения на отсканированных срезах мозга определяли с помощью программы анализа изображений ImageJ.

В качестве объекта исследования было выбран агонист альфа-2 адренорецепторов мафедин в дозе 2,5 мг/кг. В качестве референсного средства использовали клонидин в дозе 40 мкг/кг. Все лекарственные средства вводили спустя 1 час после нанесения травмы и далее ежедневно в течение 6 дней.

Результаты и обсуждение. Установлено, что травматическое повреждение зоны сенсомоторной коры у крыс вызывает стойкие нарушения двигательных и поведенческих функций, наиболее выраженные в 1-е сутки после травмы. Все испытуемые фармакологические агенты на 7-е сутки примерно в равной мере давали достоверное улучшение функции передних и задних лап в тесте «Стимулирование конечностей».

В тесте «Открытое поле» мафедин достоверно увеличивал общую двигательную (ОДА) и поисково-исследовательскую (ПИА) активности соответственно в 4,2 и 2,7 раза по сравнению с контролем. Клонидин достоверно увеличивал ОДА в 3,5 раза по сравнению с контролем, однако статистически значимого улучшения показателя ПИА получено не было.

Функция передних конечностей в «Staircase» тесте под влиянием исследуемых веществ несколько улучшалась, однако, данное улучшение не было статистически достоверным.

Морфометрический анализ показал, что недельное введение мафедина уменьшало объем повреждения головного мозга в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой. Введение клонидина не приводило к статистически значимому увеличению выживаемости нервных клеток.

Выводы. При курсовом 7-дневном введении мафедин (2,5 мг/кг) и клонидин (40 мг/кг) способствуют снижению неврологического дефицита и улучшению ориентировочно-исследовательского поведения у крыс после ЧМТ. Мафедин достоверно увеличивает выживаемость клеток головного мозга у травмированных крыс в отличие от клонидина.

От персонализированной к прецизионной медицине: взгляд клинического фармаколога

Сычев Д. А.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Dmitry.alex.sychev@gmail.com

Несмотря на внедрение в клиническую практику большого количества лекарственных средств (ЛС) и методологии доказательной медицины (клинические руководства и рекомендации), нежелательные побочные реакции (НПР) остаются серьезной медицинской проблемой. В настоящее время клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины, такие как фармакогенетическое тестирование, рассматриваются как перспективный подход к повышению эффективности и безопасности современной фармакотерапии, позволяющие прогнозировать и профилактировать нежелательные побочные реакции и резистентность к фармакотерапии. Персонализированная медицина (в рамках концепции 3-4-5Р-медицины) — это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит использование новых методов молекулярного анализа (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, микробиомика) для улучшения оценки предрасположенности (прогнозирование) к болезням и их «управлением» (профилактика и лечение), что является отражением «трансляционности» данного направления. Совершенствование данных подходов, позволяющих относительно точно прогнозировать индивидуальный фармакологический ответ, позволяет говорить о переходе от концепции персонализированной к прецизионной («точной») медицине. В идеале, сутью внедрения методологии прецизионной медицины в клиническую практику является подход к оказанию медицинской помощи на основе индивидуальных характеристик пациентов, для чего они должны быть распределены в подгруппы в зависимости от предрасположенности к болезням и ответу на то или иное вмешательство. При этом профилактические и лечебные вмешательства (в т.ч. и применение лекарственных средств) должны быть применены у тех, кому они точно пойдут на пользу, будут безопасны и приведут к экономии затрат. И хотя проведено множество исследований, демонстрирующих взаимосвязь между теми или иными молекулярно-генетическими маркерами — кандидатами и особенностями фармакокинетики, фармакодинамики, профиля эффективности и безопасности (развитие НПР) при применении ЛС у пациентов с социально значимыми заболеваниями, единой методологии к разработке на основе этих данных фармакогенетических тестов, а также их имплементации в клиническую практику в условиях отечественного здравоохранения не разработано — не существует ни одного биобанка ДНК и регистра пациентов с «неадекватным» фармакологическими ответами. Также отсутствует подход к поиску молекулярно-генетических маркеров эффективности и безопасности отечественных инновационных препаратов, что обеспечило бы им «нишу» для эффективного и безопасного применения у пациентов и, таким образом, обеспечивать конкурентоспособность на рынке, т.к. применение новых отечественных лекарственных препаратов у пациентов с учетом их генетических особенностей может превосходить по эффективности препараты-конкуренты, нацеленные на «общую» популяцию пациентов. Кроме того, такой прецизионный подход к применению новых отечественных оригинальных препаратов может минимизировать риски серьезных НПР, которые могли бы стать причиной их отзыва с рынка или ограничения применения. Разработка алгоритмов точного прогнозирования индивидуального фармакологического ответа на основе фармакогенетического тестирования и их клиническая валидизация в России, пока не носит системного характера, равно как и их внедрение в клиническую практику (в т.ч. за счет создания нормативной и методологической базы, компьютеризированных систем поддержки принятия решений, образовательных программ для врачей и пациентов, телемедицинских технологий и т.д.). Восполнение этих «пробелов» позволит эффективно внедрять фармакогенетическое тестирование в клиническую практику в России как технологию прецизионной медицины.

Экспертные подходы к оценке результатов доклинического изучения фармакологической безопасности лекарственных средств

Сюбаев Р. Д., Енгалычева Г. Н., Горячев Д. В.,

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Engalycheva@expmed.ru

Целью доклинических исследований лекарственных средств (ЛС) является получение научными методами оценок и доказательств их эффективности и безопасности. В рамках формирования единой нормативно-правовой базы Евразийского экономического союза в сфере лекарственного обращения, вопросы экспертных подходов к оценке фармакологической безопасности (ФБ) ЛС приобретают актуальное значение. Исследованиями ФБ являются доклинические исследования ЛС, направленные на изучение потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов действующего вещества со стороны физиологических функций в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону и выше. Исследования ФБ проводят с целью выявления потенциальных фармакодинамических эффектов, которые могут иметь значение для безопасного применения препарата при проведении клинических исследований; оценки неблагоприятных эффектов, выявленных в токсикологических или клинических исследованиях; изучения механизма развития неблагоприятных эффектов как наблюдавшихся, так и подозреваемых. При экспертизе научной обоснованности программы изучения ФБ оценивают насколько учтены разработчиком фармакодинамические эффекты, связанные с механизмом действия ЛС; нежелательные эффекты, характерные для аналогов по структуре и действию; результаты изучения вторичной фармакодинамики, токсичности, клиническом применении препарата и пр. Подлежит оценке чувствительность тест-системы, ее адекватность. Размер выборки должен быть достаточным для научной интерпретации полученных данных. Путь введения препарата должен соответствовать способу клинического применения и обеспечивать экспозицию не ниже, чем при клиническом исследовании. Изучение ФБ подразделяется на обязательные, последующие и дополнительные исследования. В первую очередь проводят Основную батарею тестов (ОБТ): изучают влияние препарата на сердечно-сосудистую, дыхательную и центральную нервную систему. Последующие

(уточняющие) исследования необходимы для углубленного изучения выявленных негативных эффектов. При проведении экспертизы учитывают показания к применению ЛС, в зависимости от которых влияние на какую-либо систему организма (помимо входящих в ОБТ) может оказаться чрезвычайно важным и потребовать первоочередной оценки. Действие препарата на органы и системы, функция которых может быть временно нарушена без причинения непоправимого вреда организму, является предметом дополнительных исследований. Их проводят, если ЛС принадлежит к определенному химическому классу или фармакотерапевтической группе, вызывающей нежелательные реакции, при наличии иных сведений, значимых для безопасного применения ЛС у человека. При экспертизе учитывают стадию клинической разработки препарата. Для первого применения ЛС у человека необходимы результаты исследований ОБТ. Эксперт оценивает целесообразность проведения дополнительных исследований, если имеются данные о неблагоприятном влиянии ЛС на прочие системы и органы или ЛС разрабатывается для терапии определенных заболеваний. Изучение потенциала развития лекарственной зависимости является обязательным для всех препаратов, тропных к центральной нервной системе или имеющих структурное сходство с психотропными препаратами. Для клинических исследований второй и третьей фазы, оценивают целесообразность проведения дополнительных исследований ФБ. Для получения разрешения на медицинское применение ЛС исследования ФБ должны быть проведены в полном объеме.

Выводы. Исследования ФБ являются неотъемлемой частью изучения безопасности новых ЛС и имеют принципиальное значение для экспертной оценки и прогнозирования риска критичных изменений физиологических функций организма, обусловленных фармакологическими эффектами.

Связь активности дипептидилпептидазы-IV с терапевтической экспозицией афобазола при тревожных расстройствах: проверка гипотезы

Сюняков Т. С., Незнамов Г. Г., Золотов Н. Н.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, sjunja@bk.ru

Актуальность. У больных с тревожными расстройствами (ТР) ранее было выявлено повышение активности дипептидилпептидазы-IV (ДПП-4) в плазме крови по сравнению со здоровыми и ее снижение при терапии феназепамом [1]. Применение афобазола в дозе 30 мг в течение 14 дней (экспозиция 1) ассоциировалось с разнонаправленным изменением у больных активности фермента без статистически значимого изменения среднего значения. Была сформулирована гипотеза о том, что изменения активности ДПП-4 при применении афобазола не случайны и связаны с действием препарата. Было выдвинуто предположение, что повышение экспозиции афобазола путем увеличения дозы до 60 мг/день и длительности терапии до 28 дней (экспозиция 2) приведет к более однородному снижению активности ДПП-4 [2].

Цель. Проверить априорную гипотезу о том, что применение афобазола в экспозиции 2 приведет к более выраженному изменению у больных ТР активности ДПП-4.

Материалы и методы. В исследование включались мужчины и женщины с верифицированным в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10 пересмотра диагнозом генерализованного тревожного (код F41.1), тревожно-фобического (код F40.0) и ипохондрического расстройства (код F45.2) в возрасте от 18 до 55 лет без коморбидных психических или соматических расстройств. Всем больным назначался афобазол в суточной дозе 60 мг длительностью 28 дней. В начале и по завершении терапии оценивалась активность ДПП-4 в плазме крови по методу, описанному ранее [2].

Результаты и их обсуждение. Изучено 33 пациента (5 мужчин, 28 женщин, средний возраст 33,67 ± 9,25) с различной структурой тревожных расстройств в рамках генерализованного тревожного (ГТР, $n = 10$), тревожно-фобического (ТФР, $n = 10$) и тревожно-ипохондрического расстройства (ТИР, $n = 13$). Активность ДПП-4 в результате терапии снизилась у 25, увеличилась — у 8 пациентов ($p = 0{,}002$, z-тест для одной пропорции). Средние показатели динамики — с 6,517 ± 0,531 нг/ммоль/л до 6,292 ± 0,493 нг/ммоль/л на 28 день ($p < 0.001$, критерий Уилкоксона). По сравнению с экспозицией 1 доля больных со снижением активности ДПП-4 увеличилась с 56 % до 75 % ($\chi 2 = 3.362$, $p = 0.067$). При экспозиции 2 отмечалась меньшая вариабельность терапевтических изменений ДПП-4 по сравнению с экспозицией 1 (0,33 в сравнении с 1,37 при экспозиции 1, $p < 0{,}0001$, точный критерий Фишера). Таким образом, более высокая экспозиция 2 афобазола ассоциировалась с более гомогенным изменением (снижением) активности ДПП-4, чем при применении препарата в экспозиции 1.

Выводы. Полученные результаты позволяют подтвердить рабочую гипотезу исследования о том, что изменения активности ДПП-4 при применении анксиолитика афобазола у больных ТР ассоциируются с терапевтическим действием препарата.

Литература

1. Золотов Н. Н., Сюняков Т. С., Дорофеева О. А., Сюняков С. А и др. Психиатрия и психофармакотерапия. 2012; 14 (6): 4 – 7.
2. Сюняков Т. С., Незнамов Г. Г., Золотов Н. Н. Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (1): 8 – 16.

Антидепрессивный эффект дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 в модели депрессии у мышей, вызванной социальным стрессом

Таллерова А. В., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, antatatall@gmail.com

Актуальность. Участие BDNF в регуляции нейропластичности и нейрогенеза в гиппокампе, нарушение которой лежит в основе патофизиологии депрессии, позволяет рассматривать этот эндогенный белок как перспективный объект разработки нового поколения антидепрессантов с нейрофизиологически обоснованным механизмом действия [Jiang C., Salton R. Transl Neurosci. 2013]. В качестве перспективного антидепрессанта в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова отобран дипептид ГСБ-106, миметик бета-изгиба 4-й петли BDNF, представляющий собой гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина). Установлено, что ГСБ-106 активирует специфические для BDNF TrkB рецепторы и их основные пострецепторные сигнальные пути MAPK/ERK и PI3K/AKT [Гудашева Т. А. и др. ДАН, 2013, 2015]. В тестах вынужденного плавания на грызунах было установлено, что антидепрессивная активность ГСБ-106, выявленная при внутрибрюшинном введении в дозах 0,1 – 1,0 мг/кг [Т. А. Гудашева и др., Биоорган. химия, 2012; Середенин С. Б. и др., Acta Naturae, 2013], сохранялась у дипептида в таблетированной лекарственной форме при пероральном введении. При этом ГСБ-106 в лекарственной форме проявлял активность в более низких дозах, чем в форме фармацевтической субстанции [Таллерова А. В. и др. Acta Naturae, спецвыпуск, 2017].

Целью работы явилось изучение антидепрессивных свойств таблетированной лекарственной формы (ЛФ) ГСБ-106 при пероральном введении на модели депрессии у мышей, вызванной хроническим социальным стрессом.

Материалы и методы. Моделирование хронического социального стресса у мышей-самцов C57Bl/6 проводили согласно международным протоколам. Самцам-жертвам предоставляли стресс ежедневно в течение 10 дней в результате чего у животных развивалось депрессивно-подобное состояние [N. N. Kudryavtseva, Aggressive behavior, 1998]. ЛФ ГСБ-106 растворяли в 1 % растворе крахмала и вводили мышам перорально в дозе 0,1 мг/кг ежедневно в течение 10-ти дней после предоставления стресса. Влияние хронического стресса и ГСБ-106 на поведение у мышей самцов-жертв оценивали в тесте вынужденного плавания по Порсолту в сравнении с классическим антидепрессантом амитриптилином.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у мышей, подвергнутых 10-ти дневному социальному стрессу, в условиях теста вынужденного плавания, статистически значимо увеличивалось время иммобилизации в 1,3 раза ($p < 0{,}05$), по сравнению с контрольными животными, которых не подвергали стрессу. Введение ЛФ ГСБ-106 в дозе 0,1 мг/кг животным, подвергнутым 10-ти дневному стрессу, способствовало статистически значимому уменьшению времени иммобилизации в 1,4 раза ($p \leq 0{,}05$), по сравнению с группой, получавшей 1 % раствор крахмала, и не отличалось от такого у контрольных

животных, которых не подвергали социальному стрессу. Водный раствор амитриптилина в дозе 10 мг/кг в тех же условиях снижал время иммобилизации у ежедневного стрессируемых мышей в 1,2 раза ($p \leq 0,05$).

Выводы. ЛФ ГСБ-106 предупреждает развитие депрессивно-подобного состояния у мышей в модели депрессии, вызванной хроническим социальным стрессом, при этом не отличается по выраженности эффекта от антидепрессанта амитриптилина.

Оценка выраженности антидепрессивной активности дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 при субхроническом и хроническом введении

Таллерова А. В., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, antatatall@gmail.com

Актуальность. Согласно нейротрофиновой теории депрессии снижение содержания мозгового нейротрофического фактора BDNF (brain-derived neurotrophic factor) в центральной нервной системе приводит к повреждению структур головного мозга и развитию депрессивных состояний. Научно обосновано положение, что фармакологический антидепрессивный эффект сопряжен с увеличением содержания BDNF и активацией путей сигналинга TrkB рецепторов. BDNF рассматривают как перспективный объект для разработки нового поколения антидепрессантов с нейрофизиологически обоснованным механизмом действия [Castrřn E., Kojima M., Neurobiol Dis., 2017]. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова сконструирован и синтезирован назкомолекулярный миметик бета-изгиба 4-й петли BDNF ГСБ-106, представляющий собой замещенный димерный дипептид, гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина). ГСБ-106 был отобран в процессе фармакологического скрининга как димерный дипептид, обладающий антидепрессивной активностью у мышей линии BALB/c при однократном внутрибрюшинном введении в тесте вынужденного плавания по Порсолту [Т. А. Гудашева и др., Биоорган. химия, 2012].

Целью работы явилось изучение выраженности антидепрессивных свойств фармацевтической субстанции дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 в тесте вынужденного плавания по Порсолту у мышей линии Balb/c при 4-х кратном, 14-ти и 21 дневном внутрибрюшинном введении.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 80 мышах-самцах BALB/c массой 18 – 20 г, полученных из Центрального питомника лабораторных животных «Столбовая» (Московская обл.). Антидепрессивную активность ГСБ-106 у мышей оценивали в тесте вынужденного плавания по Порсолту. В день эксперимента животных помещали в сосуд с водой и за 5 минут теста оценивали время пассивного плавания (иммобилизация) в воде. Уменьшение длительности пассивного плавания мышей расценивали как свидетельство антидепрессивной активности. Субстанцию ГСБ-106 растворяли в дистиллированной воде и вводили мышам внутрибрюшинно в дозе 1,0 мг/кг в течение 4-х, 14-ти и 21-го дня, последнее введение было за 30 минут до тестирования. Контрольные животные получали в том же режиме дистиллированную воду.

Результаты. Установлено, что при субхроническом и хроническом введении ГСБ-106 в дозе 1,0 мг/кг выраженно корректировал поведение животных в тесте вынужденного плавания, статистически значимо уменьшая время иммобилизации по сравнению с контрольной группой: в 1,19 ($p \leq 0,05$) раза при 4-х дневном введении (172,7 ± 11,4 с против 205,0 ± 9,1 с), в 1,33 раза при 14-ти дневном введении (153,3 ± 8,2 с против 204,2 ± 13,6 с) и в 1,21 раза при 21 дневном введении (179,2 ± 7,9 с против 217,6 ± 11,7 с). Ранее установлено, что однократное внутрибрюшинное введение ГСБ-106 в дозе 1,0 мг/кг мышам самцам линии BALB/c снижало время иммобилизации животных в 1,24 раза [Т. А. Гудашева и др., Биоорган. химия, 2012]

Выводы. Таким образом, выраженность антидепрессивного эффекта ГСБ-106 в тесте вынужденного плавания по Порсолту не меняется в зависимости от кратности введения (4, 14, 21 день), что характерно и для некоторых классических антидепрессантов, например, для амитриптилина [Kawashima K. et al., Jpn J Pharmacol. 1986].

Инкретиномиметики: новые возможности оптимизации выживаемости ишемизированных тканей

Тарасова А. П.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, tarasova ap@mail.ru

Актуальность. Профилактика и коррекция сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа является актуальной проблемой современной медицины. Эксенатид и вилдаглиптин являются прямым и непрямым инкретиномиметиками представляют собой новый класс гипогликемических средств и формирование целостных представлений об их влияния на развитие сосудистых осложнений сахарного диабета принципиально важно как для понимания тактики применения препаратов у каждого конкретного больного, так и для целенаправленного поиска новых эффективных препаратов.

Цель исследования: изучение защитного действия фармакологического прекондиционирования инкретиномиметиками эксенатидом и вилдагаптином для коррекции ишемических повреждений тканей в эксперименте.

Материалы и методы. Возможность оптимизации выживаемости ишемизированных тканей исследовали на модели изолированного кожного лоскута на питающей ножке. Эксперимент проводили с учетом требований и принципов гуманного обращения с экспериментальными животными. При моделировании ишемии ткани все крысы были разделены на 5 опытные группы по 10 животных. Первая группа (n = 10) контроля, которой вводили 0,9 % физиологический р-р. Второй (n = 10) и третьей группам — в течение 10 дней вводили подкожно 1 раз в сутки эксенатид («Баета®», Eli Lilly and Company, США) и внутрибрюшинно вилдаглиптин («Галвус®», Novartis, Швейцария) в дозе 0,2 мг/кг/сутки соответственно. Четвертой (n = 10) и пятой (n = 10) группе на фоне введения инкретиномиметиков вводили блокатор АТФ- зависимых калиевых каналов глибенкламид (0,4 мг/кг) («Манинил», Берлин — Хеми АГ, Германия). Всем животным моделирование кожного лоскута на ножке проводилось на вторые сутки эксперимента. Оценку площади выжившей ткани проводили на 3, 7 и 10 сутки, планиметрически. В дальнейшем рассчитывали показатель выживаемости — (отношение площади выжившей ткани к изначальной площади лоскута Ч100 %).

Результаты и их обсуждение. Как показали проведенные исследования, назначение инкретиномиметиков эксенатида (10 мкг/кг/сутки) и вилдаглиптин (0,2 мг/кг/сутки) приводит к повышению жизнеспособности кожного лоскута на питающей ножке. Так площадь некроза в контрольной группе на 10 сутки составила 84,55 ± 3,23 %, в группе с эксенатидом и вилдаглиптином 53,18 ± 2,42 и 66,08 ± 2,53 соответственно. Кроме того, в ходе эксперимента установлено, что ишемические повреждения в кожном лоскуте после назначения инкретиномиметиков значительно снижались, что отражалось в снижении отека. Предварительная блокада АТФ-зависимых калиевых каналов глибенкламидом (0,4 мг/кг), полностью нивелировали протекторное действие инкретиномиметиков при моделировании кожного лоскута на питающей ножке у крыс. Площадь некроза в группе с эксенатида (10 мкг/кг/сутки) и вилдаглиптин (0,2 мг/кг/сутки) на фоне введения глибенкламида составила 81,35 ± 3,20 и 83,51 ± 3,13 % соответственно, тем самым нивелируя защитный эффект инкретиномиметиков на кожном лоскуте на питающей ножке в эксперименте, что свидетельствует об участии АТФ-зависимых калиевых каналов в реализации эффектов.

Выводы. На основании полученных данных можно сделать вывод, что эксенатида (10 мкг/кг/сутки) и вилдаглиптин (0,2 мг/кг/сутки) увеличивает выживаемость наркотизированных тканей на модели кожного лоскута на питающей ножке, а АТФ-зависимых калиевые каналы могут являются эффекторным механизмом в реализации протективных эффектов инкретиномиметиков.

Мыши, селектированные на разный вес мозга: вариабельность реакций на фармакологические препараты

Тарасова А. Ю., Перепелкина О. В., Полетаева И. И.

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, o perepel73@mail.ru

Актуальность. В лаборатории физиологии и генетики поведения (кафедра ВНД, МГУ) выведены две линии мышей, с разным относительным весом мозга (БМ и ММ). В период проведения селекции у мышей БМ была выше, чем у мышей ММ, исследовательская активность, в стрессирующей обстановке они выбирали более активную стратегию поведения, тогда как мыши линии ММ имели более высокий уровень тревожности и выбирали пассивную стратегию поведения. Генетически детерминированные различия в весе мозга связаны также с различиями в обучаемости и в решении когнитивных тестов. Реакция мышей таких линий на фармакологические препараты также различается, что весьма важно учитывать для оценки механизмов их действия на мозг.

Цель. Начиная с 23 поколения селекции собственно отбор по весу мозга был прекращен, и далее каждую из линий поддерживали в режиме свободного скрещивания. Различия в весе мозга при этом сохранились.

Материал и метод. У мышей-самцов БМ и ММ F34 (13 поколений без отбора) определяли реакцию на введение метилглиоксаля (100 мг/кг), промежуточного продукта обмена глюкозы (обладающего анксиолитическими свойствами по данным, полученным на других линиях). Определяли также реакцию БМ и ММ (12 поколений без отбора) на введение 12,5 % р-ра этанола (2,4 мг/кг), поскольку в период проведения селекции были выявлены межлинейные различия в реакции на это воздействие. Контрольным группам вводили физиол. р-р. Оценивали поведение мышей в закрытом крестообразном лабиринте (ЗКЛ) и в неизбегаемой скользкой воронке (НСВ) — аналоге теста Порсолта.

Результаты и их обсуждение. Тест ЗКЛ позволяет оценивать эффективность обследования животным новой, не пугающей среды. МГ способствовал увеличению уровня тревожности, и, в частности, усилению стереотипии у мышей обеих линий. Активность исследования ЗКЛ у Мыши ММ на фоне МГ были менее активны, чем контроль, они совершали больше стереотипных посещений отсеков, проводили больше времени, чем контроль, в уже посещенных отсеках. У мышей линии БМ направленность влияния МГ была такой же, но эффекты были слабее. В тесте НСВ (где мышь стремится выбраться из воды, а скользкие стенки воронки этому препятствуют) наиболее сильно были выражены межлинейные различия — мыши линии БМ достоверно чаще прибегали к активной стратегии поведения, чем мыши ММ, для которых была характерна пассивная реакция. Введение МГ увеличивало долю пассивных стратегий реагирования на эту ситуацию. Полученные данные свидетельствуют скорее об анксиогенном эффекте МГ, выраженность которого оказалась зависимой и от генотипа. В отсутствие отбора на вес мозга межлинейные различия в реакции мышей БМ и ММ на острое введение этанола (выявленные ранее при проведении селекции) — сохранились.

Выводы. Результаты свидетельствуют о важности оценки эффектов фармакологических препаратов на животных разного генотипа, что должно способствовать получению более полной характеристики действия таких соединений.

Работа поддержана РФФИ (грант № 16-04-01169) и темой N АААА-А16-11602166055-1.

Синтез дипептидного миметика 2-й петли мозгового нейротрофического фактора и изучение его антидепрессивной активности

Тарасюк А. В., Сазонова Н. М., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, tarasiuk86@gmail.com

Актуальность. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) регулирует развитие и выживаемость нейронов, синаптическую пластичность, нейрогенез и другие важные функции центральной нервной системы. Существуют убедительные доказательства участия BDNF в патогенезе депрессии. Однако фармакологическое использование BDNF ограничено его быстрой деградацией в организме и низкой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Поэтому актуальным является поиск низкомолекулярных соединений, обладающих антидепрессивными эффектами BDNF и свободных от недостатков полноразмерного белка. Ранее нами были синтезированы миметики 1-й и 4-й петель BDNF — гептаметилендиамид *бис*-(*N*-моносукцинил-метионил-серина) — ГСБ-214 и гексаметидендиамид *бис*-(*N*-моносукцинил-серил-лизина) — ГСБ-106, соответственно. Было установлено, что только ГСБ-106 проявлял антидепрессивную активность.

Цель работы. Дизайн, синтез димерного дипептидного миметика 2-ой петли BDNF и изучение его антидепрессивной активности.

Материалы и методы. Миметик ГТС-201 получали методом классического пептидного синтеза в растворе путем наращивания пептидной цепи с С-конца, используя Z/Boc- стратегию защитных групп. Гидроксильную группу серина не защищали. Конденсацию аминокислотных остатков осуществляли методом активированных *N*-оксисукцинимидных и пентафторфениловых эфиров. ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Fourier-300. Антидепрессивную активность изучали в тесте неизбегаемого плавания по Порсолту на мышах-самцах линии BALB/c массой 20 – 22 г.

Результаты и их обсуждение. Конструирование миметика было осуществлено на основе структуры бета-изгиба 2-й петли -Val^{44}-Ser^{45}-Lys^{46}-Gly^{47}-, в которой были сохранены аминокислотные остатки ее центрального фрагмента (-Ser^{45}-Lys^{46}-), а остаток -Val^{44}- был заменён биоизостером — остатком капроновой кислоты. Поскольку BDNF взаимодействует с рецептором в гомодимерной форме, мы получили гомодимерную форму миметика бета-изгиба, димеризовав его голова – к – голове с помощью гексаметилендиаминового спейсера. Таким образом, был сконструирован димерный дипептидный миметик 2-й петли BDNF гексаметилендиамид *бис*-(*N*-гексаноил-*L*-серил-*L*-лизина), получивший лабораторный шифр ГТС-201. Активированный эфир Z-*L*-Lys(Boc)-OSu синтезировали из Z-*L*-Lys(Boc)-OH и *N*-гидроксисукцинимида в присутствии ДЦГК в ЭА с выходом 93 %. Аналогично получали $CH_3(CH_2)_4COOSu$, исходя из капроновой кислоты. Активированный эфир Z-*L*-Ser-OPfp получали в две стадии, исходя из *L*-серина, вводя на первой стадии Z-защиту с помощью Z-OSu в водно-ацетоновом растворе, а на второй — получая пентафторфениловый эфир из *Z-L*-Ser-OH и пентафторфенола в присутствии ДЦГК. Конденсация Z-*L*-Lys(Boc)-OSu с гексаметилендиамином в ДМФА приводила с выходом 93 % к (Z-*L*-Lys(Boc)-NH-)$_2$(CH$_2$)$_6$, последний подвергали гидрогенолизу в присутствии 10 % Pd/C, получая (H-*L*-Lys(Boc)-NH)$_2$(CH$_2$)$_6$ с количественным выходом. Взаимодействием Z-*L*-Ser-OPfp с бис-пептидом в ДМФА получали с выходом 90 % (Z-*L*-Ser-*L*-Lys(Boc)-NH-)$_2$(CH$_2$)$_6$. Затем остаток серина деблокировали каталитическим гидрогенолизом и продукт конденсировали с $CH_3(CH_2)_4COOSu$ в ДМФА. Далее Boc-защищенный бис-дипептид ($CH_3(CH_2)_4CO$-*L*-Ser-*L*-Lys(Boc)-NH-)$_2$(CH$_2$)$_6$ подвергали ацидолизу ТФУ в CH_2Cl_2. ТФУ удаляли 3-кратным переупариванием с 70 %-ной AcOH, и продукт выделяли с помощью препаративной ТСХ на силикагеле с выходом 70 %. Полученный ГТС-201 был гомогенен по данным аналитической ТСХ. Строение ГТС-201 было подтверждено методом ^{1}H- и ^{13}C- ЯМР-спектроскопии. Установлено, что ГТС-201 не снижает время иммобильности у мышей в тесте неизбегаемого плавания по Порсолту.

Выводы. Таким образом, димерный дипептидный миметик 2-й петли ГТС-201 не обладает антидепрессивной активностью.

Работа выполнена в рамках гранта Президиума РАН «Изучение роли синаптогенеза и нейрогенеза в механизме антидепрессивной активности мозгового нейротрофического фактора с использованием его дипептидных миметиков — первых в классе потенциальных антидепрессантов».

Сравнительный анализ частоты проведения и временных характеристик различных видов анестезии при кесаревом сечении в интервале 20 лет

Таштанбекова Ч. Б., Кораблева А. А., Зиганшина Л. Е.

Казанский Федеральный Университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, НОЦ Доказательной медицины Кокрейн Россия, Казань, cholpon.bolotbekovna@mail.ru

Актуальность. Кесарево сечение (КС) является одним из самых распространенных хирургических вмешательств в мире, частота которого продолжает расти, особенно в странах с высоким и средним доходом [ВОЗ, 2015]. Выбор анестезиологического обеспечения при КС важен для адекватной защиты от операционного стресса и создания оптимальных условий для быстрого восстановления пациента в послеоперационном периоде. При операции КС используют общую анестезию и регионарные методы анестезии, при этом оба вида имеют свои преимущества и недостатки. В последние десятилетия при кесаревом сечении предпочтение отдают регионарным методам обезболивания как более безопасным для роженицы и плода по сравнению с общей анестезией, которая связана с осложнениями и неблагоприятными исходами.

Цель. Провести сравнительный анализ частоты использования и временных характеристик различных видов анестезии при операции КС за 20 лет (1997 – 2016 гг.)

Материалы и методы. Мы провели ретроспективный анализ 129 наркозных карт пациенток за 1997 г. и 117 наркозных карт и историй родов женщин после планового и экстренного КС за 2016 год Перинатального центра Республиканской клинической больницы МЗ РТ. Мы использовали сплошную выборку наркозных карт и историй родов для внесения сведений в электронную базу данных, которая включает: возраст, лекарственные средства, назначенные для анестезии, их дозы, длительность анестезии и периодов постнаркозной реабилитации (время от момента окончания операции до перевода в палату). Статистическую обработку результатов провели с помощью программы Microsoft Excel и R-студио, которая включала вычисление средних величин (медиана), относительных величин (доли в % от общего числа пациентов). Для оценки достоверности различий относительных показателей использовали точный критерий Фишера, для средних величин — тест Вилкоксона (Манна – Уитни *U*-критерий) для двух независимых выборок, различия между выборками считали достоверными при значении $p < 0{,}05$.

Результаты. Наиболее распространенным видом анестезии при кесаревом сечении в 1997 году был внутривенный комбинированный наркоз (ВКН) (тиопентал натрия, тримеперидин, кетамин, пропанидид) — 79 % всех случаев, а спинномозговая анестезия (СА) лидокаином (плюс фентанил) была выполнена в 4 раза реже. В 2016 году большей части пациентов, 66 % ($n = 77$), была выполнена спинальная анестезия (СА) (0,5 % р-р бупивакаина), эпидуральная анестезия (ЭА) (0,75 % р-р ропивакаина) — в 2 раза реже. Продолжительность анестезии была больше при общем внутривенном наркозе (Me = 100 мин) в сравнении со СА (Me = 90 мин) ($p < 0{,}05$). В 2016 году длительность анестезии при СА (Me = 45 мин) не отличалась от длительности при ЭА (Me = 44 мин) ($p > 0{,}5$). Не выявлено значимых различий длительности периодов постнаркозной реабилитации (от окончания операции до перевода в палату) при общей анестезии (Me = 15 мин) и при СА (Me = 12,5 мин) ($p > 0{,}05$) при проведении расчетов без учета режимов дозирования лекарственных средств.

Выводы. За 20 лет регионарная анестезия почти полностью вытеснила общую. Продолжительность спинномозговой анестезии сократилась вдвое. Длительность периодов постнаркозной реабилитации при общей и спинномозговой анестезии не различалась.

Работа выполнена за счет средств субсидии выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Влияние противотуберкулезных препаратов на орган зрения детей

Тилекеева У. М., Ускенбаев Т.

Кыргызская государственная медицинская академия, Бишкек, ulangul@mail.ru

Актуальность. Фармакотерапия туберкулеза (ТБ) сопровождается длительным приемом комбинаций противотуберкулезных препаратов (ПТП), обладающих различным профилем безопасности. Бремя побочных реакций (ПР), обусловленных ПТП измерено слабо и, как правило, плохо отражено в программах по борьбе с ТБ. Фармаконадзор — это часть системы ухода и надзора за пациентом, направленный на оптимизацию лечения, выявление рисков ПР, безопасное, рациональное и эффективное назначение ПТП (ВОЗ, 2012 г). Известно, что ПР ПТП являются этиологическим фактором поражения органа зрения, что вызывают интерес к вопросам безопасности лечения ТБ.

Цель исследования. Изучить влияние противотуберкулезных препаратов на орган зрения детей, в рутиной клинической практике лечения ТБ.

Материалы и методы. Дизайн исследования — проспективное, когортное обсервационное, фармакоэпидемиологическое. Критерии включения: возраст 7 – 17 лет; диагноз «Впервые, выявленный туберкулез легких», 1 категория, интенсивная фаза лечения с назначением: изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола. Глубина исследования — 3 года, сплошная выборка больных в противотуберкулезном диспансере, г. Астана. Метод — серийная количественная стандартная периметрия, сроки оценки безопасности — 1 день в стационаре, 10, 20, 30, 60 и 90 день приема ПТП. Гендерное распределение: больные мужского пола 35, женского пола 35. Всего обследовано 140 глаз.

Результаты. Офтальмологический осмотр на момент поступления больного в стационар зарегистрировал 57,1 % глаз с неизмененными полями зрения (ПЗ), сужение на 5° ПЗ наблюдалось в 27,1 % глаз, в 2,4 %. зарегистрировано сужение ПЗ до 10°. Суммируя вышеуказанные данные, следует указать, что параметры ПЗ 85,6 % находятся в пределах допустимых норм. Сужение ПЗ (СПЗ) в пределах $11^0 - 20^0$ выявлено в 1,4 % глаз.

На 10 день приема ПТП динамика изменения ПЗ носила негативный характер. Число глаз, без изменений ПЗ, уменьшилось в 3 раза, удельный вес глаз с СПЗ на 5° практически не изменился, но выросло на 8 % число глаз с СПЗ на 10°. Сформировалась группа глаз, в сумме составляющая 36,4 % с поражением глаз на 20°, 30 %, 40°. Зафиксировано СПЗ на 50° в 2,1 % глазах. На очередном осмотре, на фоне приема ПТП в течение 20 дней изменения ПЗ выглядели таким образом. В 2,2 раза уменьшилось число неизмененных глаз. На 4,7 % уменьшилось СПЗ на 10°, но на 12,5 % выросла доля глаз с СПЗ на 20°, в 1,6 раза на 30°, в 3 раза увеличилось число глаз с СПЗ на 50°. Появилась когорта — 2,9 % с СПЗ на 60° и 2,2 % на 70°. Данные периметрии через 30 дней свидетельствует о дальнейшем прогрессировании поражения глаз в сторону ухудшения. СПЗ на 140° зарегистрировано в 1 глазу, на 100° в 2 глазах и по 5 глаз с СПЗ на 80°, 60° и 50°. 63,3 % глаза имели СПЗ на 20° – 40°. К 61 дню приема ПТП, офтальмологом выявлено, что по сравнению с данными к 31 дню уменьшилось в 3 раза число глаз с неизмененными ПЗ. СПЗ на 5° – 10° сохранилось в том же объеме. По 1глазу имели СПЗ на 170° и 180°, 59,8 % в пределах 20° – 40°, на 90, 100, 110^0 и 130° по 2 глаза и на 130°, 80 и 70° по 3 глаза.

Периметрические данные на фоне 3-месячной фармакотерапии ПТП имели следующую динамику. Максимальное на 210° зарегистрировано в 1 глазу СПЗ, уменьшение ПЗ на 100° и 130° сохранилось только по 1 глазу, на 110° в 4,2 %, 120° в 3,6 %, в пределах 20° – 40° уменьшилось на 10,4 %. В более, чем в 3 раза выросло количество глаз с СПЗ на 50° и 60°.

Выводы. Полученные данные констатируют, что фармакотерапия ТБ у детей приводит к нарушению функций органа зрения, эта ПР ПТП имеется в инструкциях по их применению. К сожалению, пациенты не замечают СПЗ, что ведет к снижению периферической или центральной обзорности, к трудностям обучения в школе, снижению качества жизни детей.

Влияние вилдаглиптина на ABCB1 белок-транспортер на фоне аллоксан-индуцированного сахарного диабета 2-го типа

Титов Д. С., Якушева Е. Н.

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Рязань, e.yakusheva@rzgmu.ru

Актуальность. Гликопротеин-Р (P-gp, ABCB1 белок) — является наиболее клинически значимый трансмембранным эффлюксным белком, в роли модуляторов которого способны выступать экзогенные и эндогенные соединения. Приблизительно 50 % существующих лекарственных препаратов считаются субстратами или ингибиторами P-gp. Установлено, что инсулин является индуктором, глюкоза — ингибитором P-gp (Кукес В. Г. и др., 2008; Yeh S. Y. et al., 2012). По последним оценкам Международной Диабетической Федерации (IDF), на 2015 год около 415 миллионов человек во всем мире больны сахарным диабетом (СД). На СД 2-го типа приходится 87 – 91 % всех случаев диабета. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) поставлены в ряд препаратов выбора на всех стадиях лечения пациентов с СД 2-го типа (Дедов И. И. и др., 2017).

Цель исследования: в эксперименте на кроликах изучить влияние вилдаглиптина на функциональную активность P-gp в условиях аллоксан-индуцированного СД 2-го типа.

Материалы и методы. В качестве тест-системы использовались половозрелые кролики-самцы породы Шиншилла (n = 16), являющиеся адекватной трансляционной моделью для изучения P-gp. Вилдаглиптин (препарат «Галвус» 50 мг; производитель: Новартис Фарма АГ, Швейцария) вводили кроликам внутрижелудочно (в/ж) с помощью металлического зонда в дозе 5 мг/кг массы 1 раз в день, с 8:00 до 9:00 утра, в форме свежеприготовленной (водной) суспензии, в течение 14 дней (Inaba W., et al., 2012; Якушева Е. Н. и др., 2016).

Функциональную активность P-gp определяли *in vivo* по анализу динамики плазменной концентрации фексофенадина — маркерного субстрата белка-транспортера методом ВЭЖХ. Фексофенадин (препарат «Телфаст» 180 мг; производитель: Aventis Pharma, Италия) вводили однократно в/ж через зонд в дозе 67,5 мг/кг массы тела животного, в форме свежеприготовленной суспензии интактным кроликам, на фоне СД 2-го типа и после 14-дневного введения вилдаглиптина при патологии (Якушева Е. Н. и др., 2016). СД 2-го типа моделировали однократной внутривенной инъекцией свежеприготовленного раствора аллоксана моногидрата («Sigma») в цитратном буфере (pH=4,0) в дозе 80 мг/кг массы (Babu B. V., et al., 1988; Shukla R., et al., 1994). Содержание глюкозы (ммоль/л) определяли глюкозооксидазным методом, инсулин (мкЕД/мл) — радиоиммунным методом в ЦНИЛ РязГМУ. Полученные экспериментальные данные были подвергнуты необходимой математико-статистической обработке с использованием офисного пакета «Microsoft Office XP» и программ Statistica 8.0. и IBM SPSS Statistics 20.

Результаты и их обсуждение. На фоне СД 2-го типа наблюдалось достоверное увеличение геометрических средних C_{max} фексофенадина на 134,67 % ($p < 0,05$) (90 % ДИ ↑82,22 %; ↑202,23 %), AUC0-t на 91,26 % ($p < 0,05$) (90 % ДИ ↑65,49 %; ↑121,05 %) и снижение среднего геометрического Cl на 62,48 % ($p < 0,05$) (90 % ДИ v48,56 %; v72,63 %) по сравнению с исходными значениями. После 14-дневного введения вилдаглиптина (5 мг/кг) на фоне СД наблюдалась значимая ($p < 0,05$) нормализация уровня инсулина на 45 минуту после пероральной глюкозной нагрузки (3 г/кг), уровней глюкозы на 90 и 120 минуты, инсулиногенного индекса. Введение вилдаглиптина курсом 14 дней на фоне СД вызывало значимые изменения, приводящие к нормализации фармакокинетических параметров фексофенадина (C_{max}, AUC0-t, Cl) до уровня исходных значений.

Выводы. Введение вилдаглиптина (5 мг/кг в течение 14 дней) кроликам с аллоксан-индуцированным СД 2-го типа способствует восстановлению транспортной функции гликопротеина-Р, сниженной на фоне диабета.

Влияние нового производного аминоэтанола на координацию движений после ишемического повреждения головного мозга у крыс

Титович И. А., Сысоев Ю. И., Болотова В. Ц., Кимаев А. Н.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России, Санкт-Петербург, irina.titovich@pharminnotech.com

Актуальность. Среди соединений с прогнозируемой ноотропной и нейропротекторной активностями большой интерес представляют фармакологические агенты, имеющие фармакофорную группировку аминоэтанола, образующего эфирную связь с амино- или оксикислотами (Шустов Е. Б. 2015). Предполагается, что их фармакологическое действие может реализовываться как за счет увеличения синтеза ацетилхолина и фосфолипидных компонентов клеточных мембран, так и благодаря поддержанию энергетического обмена, а также действию на специфические рецепторы.

Целью исследования явилось изучение влияние нового производного диэтиламиноэтанола — бис{2-[(2Е)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата (ФДЭС) на координацию движений экспериментальных животных при ишемии головного мозга, вызванной двусторонней перманентной перевязкой общих сонных артерий.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 84 белых беспородных крысах самцах массой 200 – 250 г. Церебральную ишемию моделировали двусторонней перевязкой левой и правой общих сонных артерий (Li N., 2015). После операции животные были разбиты на 7 групп по 12 особей в каждой. В опытных группах крысы получали ФДЭС (10 и 75 мг/кг), референсные препараты — цитофлавин (ООО «НТФФ Полисан», Россия) в дозе 170 мг/кг (по янтарной кислоте), цитиколин (Феррер Интернасьональ С. А., Испания) в дозе 500 мг/кг. Животные контрольной и ложнооперированной групп получали воду очищенную. Препараты вводили перорально, за 30 минут до операции, и далее каждый день в течение 21 дня. На 21-е сутки после операции, для определения степени нарушении координации движений, крыс помещали в аппаратно-программный комплекс «Ротарод», с постепенно увеличивая скоростью вращения стержня от 4 до 30 об/мин в течение 5 минут. Регистрировалась время удерживания на вращающемся стержне.

Результаты и обсуждение. Ишемическое повреждение головного мозга приводило к нарушению координации движений. Так, в контрольной группе крыс время удержания на выражающемся стержне достоверно снизилось в 4,2 раза по сравнению с исходными значениями, в то время как у животных, получавших ФДЭС (обе дозы) этот показатель снизился в среднем в 1,5 раза, достоверно отличаясь от значений контрольной группы. В группе цитофлавина животные находились на вращающемся стержне в среднем в 3,4 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с исходным показателем. У животных, получавших цитиколин, наблюдали снижение времени удержания в 1,8 раза ($p < 0,05$) по отношению к начальному показателю. ФДЭС в обеих дозах достоверно превосходил группу контроля в 2,9 раза, цитофлавина в 2,3 раза и был сопоставим с цитиколином.

Возможно, входящий в состав ФДЭС диэтиламиноэтанол мог способствовать образованию холина достаточно, для синтеза ацетилхолина и фосфотидилхолина нейрональных мембран, вследствие чего происходил регресс неврологической симптоматики. Ранее на экспериментальных моделях фокальной и глобальной ишемии головного мозга показан эффект цитиколина на различных стадиях ишемического каскада [Kakihana M., 1988; Schabitz W. R., 1996; Hurtado O, 2008]. Он уменьшал выраженность неврологического дефицита и объем церебрального повреждения у испытуемых животных [de Lecinana A. M., 2006; Önal, M. Z., 1997].

Выводы. Таким образом, установлено, что при курсовом пероральном введении ФДЭС способствует повышении координации движений у крыс после ишемии головного мозга и снижению неврологического дефицита. Эффективность ФДЭС в обеих дозах превосходила цитофлавина и деанола ацеглумата и была сопоставима с цитиколином.

Доклиническое изучение монтмориллонит-содержащего энтеросорбента на модели хронического токсического поражения печени

Тишин А. Н., Покровский М. В., Якушев В. И., Тишина О. М., Криворученко В. Б.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, antoshatishin@yandex.ru

Актуальность. Печень является одним из крупнейших органов в организме человека и выполняет многочисленные функции, важнейшей из которых является дезинтоксикационная. Различные заболевания печени приводят к значительным нарушениям гомеостаза, сопровождающиеся явлениями эндогенной интоксикации. Одним из наиболее экономичных и эффективных способов элиминации токсинов является метод энтеросорбции. В этой связи представляет интерес разработка энтеросорбентов на основе глинистого минерала монтмориллонита, обладающего высокими сорбционными свойствами [1].

Цель работы. Изучение дезинтоксикационных свойств энтеросорбента под шифром Crim 04 на основе монтмориллонита в экспериментальных условиях.

Материалы и методы. Исследования проводили на 60 самцах крыс линии Wistar массой 200 ± 1 г, разделенных на 6 группы. Хроническое токсическое поражение печени вызывали пероральным введением масляного 50 %-расвора тетрахлорметана (ТХМ) в дозе 1 мл/кг ежедневно в течение 20 дней. На 6, 13, 20 день животным внутрибрюшинно вводили липополисахарид *S.thyphi* (ЛПС) в дозе 20 мкг/кг. Через 24 часа после последнего введения ЛПС животных вывожили из эксперимента под наркозом [2]. Интактным животным вводили 0,9 % раствор натрия хлорида. С третьего дня животным в опытных группах внутрижелудочно вводили водные суспензии энтеросорбента Crim 04 в дозах 385 мг/кг, 770 мг/кг и 1500 мг/кг через 12 часов после введения ТХМ. Препаратом сравнения выступал энтеросорбент Смекта® в дозе 770 мг/кг. В контрольной группе вводили эквиобъемное количество физиологического раствора. Оценивали активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) содержание мочевины, билирубина, креатинина в сыворотке крови.

Для статистического анализа использовали пакет MS Excel 2010. Достоверность оценивали по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В ходе эксперимента было установлено, что при моделировании хронического поражения печени у животных отмечается повышение активности АсАТ (354,6 ± 1,0 Ед/л), АлАТ (238,4 ± 0,9 Ед/л) и ЩФ (215,6 ± 1,1 Ед/л), повышение уровней креатинина (156,4 ± 0,9 мкмоль/л), билирубина (18,6 ± 0,4 мкмоль/л), мочевины (15,9 ± 0,1 ммоль/л) по сравнению с группой интактных животных ($p < 0,05$). При использовании энтеросорбента Crim 04 наблюдалось снижение активности ферментов и концентрации исследуемых показателей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$): активность АсАТ — 152,1 ± 0,9 Ед/л, АлАТ — 82,9 ± 0,8 Ед/л, ЩФ — 147,5 ± 1,3 Ед/л, уровень билирубина — 7,5 ± 0,1 мкмоль/л, креатинина — 76,4 ± 0,8 мкмоль/л, мочевины — 6,5 ± 0,1 ммоль/л. Наиболее выраженным эффект был в группах где энтеросорбент применялся в дозах 770 мг/кг и 1500 мг/кг без жостоверного различия в группах. Эти показатели достоверно не отличались от показателей животных, получавших Смекту®.

Выводы. Энтеросорбент под шифром Crim 04 имеет дозозависимый дезинтоксикационный эффект при моделировании хронического токсического поражения печени.

Литература

1. Tishin A. N., Tishina O. M., Yakushev V. I. et al. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2017; 3 (3): 37 – 54.
2. Новочадов В. В., Писарев В. Б. Эндотоксикоз: Моделирование и органопатология: монография. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. 240 с.

Изучение активности энтеросорбента на основе монтмориллонита при моделировании экспериментальной диареи

Тишина О. М., Покровский М. В., Тишин А. Н., Якушев В. И.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, 1068573@bsu.edu.ru

Актуальность. Острая диарея продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой [1]. Среди препаратов, применяемых в лечении диарей, особое внимание заслуживают энтеросорбенты, ввиду их доступности, высокой эффективности, безопасности, отсутствия резорбтивного действия. Поиск новых энтеросорбентов представляется актуальной задачей.

Цель работы. Оценить противодиарейную активность энтеросорбента Crim 04 на основе монтмориллонита.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 70 лабораторных мышах обоего пола массой 29 ± 0,4 г. Острую диарею у мышей вызывали внутрижелудочным введением касторового масла в объеме 0,5 мл на особь [1]. После этого мыши по одной располагались на белом листе бумаги. Оценивали время наступления диареи, количества дефекаций и вид каловых масс через часовой интервал в течении 4 часов. Интактным животным per os вводили 0,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида на особь. Выраженности диареи отображал показатель, включающий оценку дефекаций в баллах (твердый — 1 балл, полужидкий — 2 балла, жидкий — 3 балла) и количество каловых масс каждого вида [2]. Рассчитывали выраженность ингибирования (ВИ, в %) диареи: ВИ = $[(\Delta к - \Delta т)/\Delta к]\cdot 100$ %, где $\Delta к$ — количество дефекаций в контрольной группе, $\Delta т$ — количество дефекаций в исследуемых группах. Через 30 минут после касторового масла мышам per os вводили водные суспензии энтеросорбентов Crim 04 (лабораторный шифр) в дозах 880 мг/кг, 1660 мг/кг, 3320 мг/кг и Смекта® в дозе 1660 мг/кг, лоперамида в дозе 10 мкг/кг. В контрольной группе — эквиобъемное количество 0,9 % раствора натрия хлорида. Для статистического анализа использовали пакет MS Excel 2010. Достоверность оценивали по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В контрольной группе диарея наступала через 42,7 ± 0,8 минут, частота стула составила 23,6 ± 0,3 (7,9 ± 0,07 в интактной группе, $p < 0,05$), каловые массы были преимущественно жидкими (2,58 ± 0,01 балла). Применение энтеросорбента под шифром Crim 04 значительно коррегировало данные показатели. Наиболее выраженным эффект был при применении энтеросорбента в дозе 3320 мг/кг. Диарея наступала через 124,2 ± 1,0 минут, общее количество дефекаций 8,4 ± 0,2, каловые массы были преимущественно твёрдыми и полужидкими (1,54 ± 0,04 балла), что достоверно отличается от группы контроля ($p < 0,05$). Показатели животных при применении энтеросорбентов Crim 04 и Смекта® в дозах 1660 мг/кг не имели достоверных различий. В свою очередь оба энтеросорбента уступали по своему эффекту лоперамиду (дебют диареи — 141,8 ± 1,2 мин, количество дефекаций — 6,2 ± 0,2, консистенция каловых масс — 1,17 ± 0,03, $p < 0,05$). Выявлено, что применение энтеросорбента Crim 04 ингибировало диарею на 57,2 % в дозе 1660 мг/кг и на 64,4 % в дозе 3320 мг/кг, Смекты® — на 57,6 %, лоперамида — на 73,7 %.

Выводы. Энтеросорбент Crim 04 на основе монтмориллонита обладает дозозависимой противодиарейной активностью.

Литература

1. Franca C. S., Menezes F. S., Costa L. C. B. et al. Fitoterapia. 2008; 79 (Suppl 7 – 8):569 – 573.
2. Abu Mohammed T. I., Muhammad E. U., Asharf U. C. et al. Am J Biomed Sci. 2013; 5 (Suppl 3):208 – 216.

Разработка лиофилизата для инъекционного применения на основе дипептида ГК-2

Тишков С. В., Блынская Е. В., Алексеев К. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, sergey-tishkov@ya.ru

Актуальность. Лиофилизированные лекарственные формы (ЛФ) представляют собой широкий класс препаратов для наиболее чувствительных фармацевтических субстанций (ФС) различной природы. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» в отделе химии лекарственных средств под ру-

ководством Т. А. Гудашевой синтезирован низкомолекулярный дипептидный миметик — гексаметилендиамид бис-(моносукинил-глутамил-лизина), обладающий нейропротекторной активностью, получивший рабочий шифр ГК-2 [1]. Для дипептида желательно применение парентерального пути введения, позволяющего устранить эффекты пресистемного метаболизма. Лиофилизация в отличие от водного раствора, стабилизирует ГК-2 в течение длительного времени хранения за счет технологических приёмов заморозки, первичной сублимации и этапа досушивания, что делает актуальным создание ЛФ на основе ГК-2 с использованием данного способа [2].

Цель. Проведение комплекса исследований по разработке состава и технологии производства лиофилизированной ЛФ ГК-2.

Материалы и методы. Объект исследования — гексаметилендиамид бис-(моносукинил-глутамил-лизина), вспомогательные вещества (ВВ): криопротекторы — маннит, полиэтиленгликоли (ПЭГи) различных молекулярных масс, низкомолекулярные повидоны (ПВП), глицин, а наиболее подходящим лиопротектором представлена сахароза. Методы исследования: определение времени растворения (проект ОФС «Лиофилизаты»), потери в массе при высушивании (по ГФ XIII, том 1, ОФС 1.2.1.0010.15), pH (ГФ XIII, том 1, ОФС 1.2.1.0004.15), определение осмолярности (ГФ XIII, том 1, ОФС 1.2.1.0003.15), расчёт обобщённой желательности Харрингтона.

Результаты и их обсуждение. Лиофилизация ФС ГК-2 без использования ВВ является непригодной, т.к. полученные лиофилизаты не соответствовали ГФ XIII из-за деструктивных процессов происходивших во время сублимации. Разработаны составы с различными количественными соотношениями компонентов крио/лиопротектора с суммарным содержанием ВВ от 10 до 100 мг. Отобраны 24 состава прошедшие испытание на прозрачность после сублимации в различных режимах заморозки и соответственно сохраняющие стабильность. Прошедшие испытания серии для подбора наиболее оптимального состава обосновывали с помощью функции обобщенной желательности Харрингтона. В представленной функции были обсчитаны следующие параметры: время растворения (сек.), значения pH после лиофилизации, остаточная влажность (%). На основании полученных значений желательности выбраны четыре состава, находящиеся в промежутке 0,80 – 0,60 и соответствующие хорошему значению желательности, однако критичным значением для выбора наиболее оптимального состава является длительность сушки, обусловленная различными температурами эвтектики (t = –31,2°C, t = –33,8°C, t = –32,9°C, t = –24°C).

Вывод. Используя методы математической оптимизации и исходя из температур сублимации предложен состав и технология, обладающие наиболее приемлемыми характеристиками, а также оптимальными показателями технологических процессов. Полученная ЛФ имеет состав: ГК-2 – 0,001г, сахароза — 0,020г, ПЭГ 4000 — 0,080г.

Литература

1. Поварнина П. Ю., О. Н. Воронцова, Т. А. Гудашева, и др. Acta Naturae (русскоязычная версия). 2013; 5(3):48.
2. Блынская Е. В., Тишков С. В., Алексеев К. В. Российский биотерапевтический журнал. 2017; № 1: 6 – 11.

Экспериментальная оценка эффективности профилактического применения цитохрома С при остром отравлении оксидом углерода

Толкач П. Г., Башарин В. А., Никишин А. С.

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Актуальность. Отравление оксидом углерода (CO) — актуальная проблема в Российской Федерации, так в 2016 году в смертность от отравления CO (T58-59) находится на третьем месте в структуре острых отравлений и составляет около 5,6 % [Рожков П. Г., 2017]. В РФ антидотами CO являются кислород и ацизол. Кроме того, показаниями для применения препарата цитохром С также является отравление окисью углерода.

Цитохром С относится к группе антигопоксантов, естественных компонентов дыхательной цепи. Механизм действия заключается в том, что цитохром С при гипоксии проникает в клетку и в митохондрии, встраивается в дыхательную цепь и способствует нормализации энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования [Левченков О. С., 2012]. В официальной инструкции по применению цитохрома С (рег. № ЛСР-008117/08) в показаниях к применению указано, что данный препарат может применяться в комплексной терапии при отравлении окисью углерода. При анализе литературы найдена ссылка на работу Л. А. Тиунова, в которой показана эффективность лечебного применения цитохрома С при отравлении CO по критерию выживаемости [Тиунов Л. А., 1961].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности профилактического применения цитохрома С при остром отравлении оксидом углерода.

Материалы и методы. Исследование проводили на беспородных крысах-самцах (n = 36). Оксид углерода получали химическим путём. Статическую ингаляционную затравку лабораторных животных осуществляли в герметичной камере объёмом 0,1 м^3. Для моделирования интоксикации использовали концентрацию CO составляющую LC_{50} (6000 ppm), экспозиция 30 мин Цитохром С, производства Самсон-Мед (партия 10216, годен до 02. 2018 г.) вводили внутрибрюшинно в дозе 8 мг/кг за 15 мин до интоксикации. Дозировка цитохрома С и время введения были выбраны согласно данным литературы [Тиунов Л. А., 1961]. Животные в исследовании были разделены на три группы (в каждой группе n = 12): I группа (контроль) — внутрибрюшинное введение физиологического раствора, нахождение в камере, содержащей атмосферный воздух в течение 30 мин; II группа (CO) — интоксикация оксидом углерода; III группа (цитохром С + CO) — профилактическое введение цитохрома С и интоксикация CO. Определяли выживаемость лабораторных животных и содержание карбоксигемоглобина в крови непосредственно после окончания интоксикации. Данные в работе рассчитаны в виде медианы и квартилей (Me [Qн; Qв]) и относительной частоты и стандартного отклонения ($p \pm s$). Сравнения между группами по критерию летальности проводили при помощи непараметрического критерия X^2-Пирсона.

Результаты и их обсуждение. В проведённом исследовании была смоделирована тяжёлая степень интоксикации лабораторных животных оксидом углерода, что подтверждается клиническими проявлениями интоксикации и содержанием карбоксигемоглобина в крови. Летальность во II группе составляла 0,66 ± 0,47, а в III группе — 0,58 ± 0,49 ($p > 0,05$). Значимых различий по содержанию карбоксигемоглобина в крови лабораторных животных исследуемых групп непосредственно после воздействия CO не отмечалось (II группа — 79,5 [77; 81] %, III группа — 82 [80; 85] %).

Выводы. В результате проведённого исследования было установлено, что профилактическое введение цитохрома С (8 мг/кг) за 15 мин до тяжёлой интоксикации CO не оказывало значимого влияния на выживаемость лабораторных животных. Учитывая, что механизм действия цитохрома С направлен на нормализацию эндогенных окислительно-восстановительных реакций и обменных процессов в тканях, его применение не может предотвращать развитие гемической гипоксии, вследствие образования карбоксигемоглобина, что является непосредственной причиной гибели отравленных CO. Можно предположить, что применение препарата будет эффективно для коррекции отдалённых нарушений функций организма, развивающихся вследствие токсического действия оксида углерода.

Является ли Gly-Pro стресс-лимитирующим агентом в отношении желудочной секреции?

[1]Томова Т. А., [2]Замощина Т. А.

[1]*Томский государственный педагогический университет, Томск, eskovata77@mail.ru;*
[2]*Сибирский государственный медицинский университет, Томск, beladona2015@yandex.ru*

Актуальность. В поддержании гомеостаза при стрессе ключевую роль играют регуляторные пептиды. Перспективными в этом отношении являются высокостабильные в средах глипролины (Pro-Gly-Pro, Pro-Gly, Gly-Pro и др.).

Цель: изучить противострессорное действие Gly-Pro (GP) на секреторную функцию желудка при операционном и иммобилизационном стрессе.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на крысах самцах (Вистар, 180 – 240 г), оперированных по поводу наложения лигатуры на пилорус и собаках самцах (беспородных, 15 – 22 кг) с фистулой желудка по Басову. GP вводили крысам внутрибрюшинно (1 мг/кг), собакам — внутривенно (70 мкг/кг)

на фоне карбахола (крысам 25 мкг/кг, собакам 6 мкг/кг, внутримышечно). Иммобилизировали животных 18 часов. О секреции желудка судили по объему отделяемого секрета (мл), кислотности (мкмоль H^+/мл), пептической активности (ммоль тирозина), количеству фукозы (мкмоль). Интенсивность стресс-реакции оценивали по концентрации кортикостероидов в плазме крови (мкмоль/л). Статистические процедуры проводили с применением пакета STATISTICA 8.0, использовали критерий Mann – Whitney. Обсуждаются только статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У оперированных крыс регистрировали больший объем, более высокую кислотность желудочного сока и большую концентрацию кортикостерона в крови, чем у крыс предварительно иммобилизированных перед операцией. Переваривающая способность желудка крыс оперированных без иммобилизации и иммобилизированных перед операцией не отличалась. Полагаем, что в данных экспериментах мы получили развитие разных адаптивных реакций в ответ на стрессорные факторы: адаптивную реакцию гиперэргической направленности у крыс, подвергнутых только операции и адаптивную реакцию гипоэгрической направленности у крыс оперированных после иммобилизации. GP, введенный оперированным крысам, снижал кислотность, уменьшал содержание фукозы и увеличивал протеолитическую активность секрета по сравнению с аналогичными показателями оперированных крыс, не получавших пептид. GP, введенный крысам после сочетанного действия иммобилизации и операции, увеличивал объем сока, его кислотность, пептическую активность и концентрацию кортикостерона по сравнению с аналогичными показателями крыс, не получавшими пептид после иммобилизации и операции.

В контрольных опытах на собаках они были разделены на две группы: первая группа с исходно высоким объёмом секрета, протеолитической активностью, количеством фукозы и низкой концентрацией кортикостероидов по сравнению со второй группой. Иммобилизация угнетала секрецию желудка у собак с исходно высоким и стимулировала кислотно-пептический фактор у собак с исходно низким уровнем секреторной активности. В обеих группах собак концентрации гормонов стресса повышались. Введение GP после иммобилизации у собак с исходно высокой секреторной активностью увеличивало соковыделение и кислотность, пониженных под действием стресса. Вместе с тем, у собак с исходно низкой секрецией желудка пептид снижал объём сока и кислотность, увеличенных под действием стресса. Концентрацию кортикостероидов, увеличенных действием иммобилизации, GP снижал как у собак с исходно высоким, так и с исходно низким уровнями гормонов, что, тем не менее, было значимо выше, чем в контроле.

Выводы. Таким образом, в наших экспериментах пептид показал себя как противострессорный агент, препятствуя клинически значимым нарушениям гомеостаза желудка. Он гасил гиперэргический адаптивный ответ и индуцировал резерв при гипоэргической адаптивной реакции желудка на стресс, лимитируя при этом изменения гормонального статуса.

Доклиническая оценка безопасности рекомбинантного модифицированного глюкагоно-подобного пептида человека рмГПП-1, обладающего пролонгированным действием

[1]Трещалин И. Д., [1]Голибродо В. А., [1]Трещалин М. И., [2]Козлов Д. Г., [2]Яроцкий С. В., [1]Переверзева Э. Р.

[1]*НИИНА им. Г. Ф. Гаузе, Москва, idtivan@yandex.ru;*
[2]*НИЦ «Курчатовский институт» — ГосНИИгенетика, Москва*

Актуальность. Несмотря на большие достижения в управлении сахарным диабетом 2 типа (СД2), в этой области медицины по-прежнему сохраняются нерешенные проблемы. В этом плане внедрение в клиническую практику инновационных лекарственных препаратов приобретает особое значение. В НИЦ «Курчатовский институт» — ГосНИИгенетика разработан препарат Глипин, в состав которого входит рекомбинантный модифицированный глюкагоно-подобный пептид человека (рмГПП-1), получаемый в процессе биосинтеза в клетках *E. coli*. Модифицированный белок помимо пептида ГПП-1, содержащего известную замену Ala8Gly, включает также дополнительную С-концевую аминокислотную последовательность, составной частью которой являются повторы Gly_4Ser и гепарин-связывающий пептид. Как показано, Глипин является сильным и селективным агонистом рецепторов ГПП-1. Глипин стимулирует секрецию инсулина бета-клетками панкреатических островков в ответ на гипергликемию. При снижении концентрации глюкозы в крови до нормальных значений стимуляция секреции инсулина прекращается, что уменьшает риск развития гипогликемии.

Цель. Оценка токсикологической безопасности препарата Глипин в хроническом эксперименте на крысах.

Материалы и методы. Исследования проведены на 60 половозрелых аутбредных крысах самцах и самках, массой 150 — 170 граммов. Для изучения хронической токсичности были выбраны разовые дозы 0,1 и 1,0 мг/кг, эквивалентные 1 и 10 терапевтическим дозам (ТД) для крыс. Препарат в лекарственной форме вводили подкожно ежедневно в течение 6 месяцев. Токсические реакции оценивали во время введения препарата и в течение 30 дней после курса. Параметры исследования: изменение массы тела, массовые коэффициенты внутренних органов, ЭКГ, клинический и биохимический анализ крови, суточный диурез, клинический анализ мочи, патоморфологическое исследование органов и тканей.

Результаты и обсуждение. Введение Глипина в обеих изученных дозах приводило к замедлению прироста массы тела, как у самцов, так и у самок, и достоверному снижению содержания белка в сыворотке крови на первые сутки после окончания курса введений. Остальные клинико-лабораторные показатели подопытных животных не отличались от контроля. Патоморфологическое исследование показало, что препарат, примененный в терапевтической дозе, не оказывает влияния на структуру большинства органов и тканей крыс. Умеренные морфологические изменения возникают лишь в почках и поджелудочной железе. В течение месяца структура органов восстанавливается. Десятикратное увеличение дозы вызывает повреждения тканей поджелудочной, щитовидной желез и почек. В почках возникает стойкий периваскулярный отек, развиваются дистрофические и деструктивные изменения эпителия извитых и прямых канальцев в корковой мозговой зонах. Применение Глипина в высокой дозе приводит к гиперплазии островкового аппарата поджелудочной железы и очаговой деструкции ацинарных клеток. Эти процессы протекают на фоне нарушений микроциркуляции, о чем свидетельствуют мелкие кровоизлияния. Воздействие препарата на ткань щитовидной железы было выявлено лишь у отдельных животных. Длительное подкожное введение препарата местно-тканевых реакций не вызывает.

Выводы. Изменения структуры и функции внутренних органов крыс зависят от величины примененной дозы, что позволяет рекомендовать препарат для дальнейшего изучения.

Исследование антигипоксических свойств новых производных азотсодержащих гетероциклических соединений

[1]Трошина М. В, [1]Петухова Н. Ф, [1]Цублова Е. Г, [2]Яснецов Вик. В., [2]Скачилова С. Я.

[1]*Брянский государственный инженерно-технологический университет, Брянск, fly_1991@mail.ru;*
[2]*ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва;*
[3]*Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ, МО, Старая Купавна*

Актуальность. Острая гипоксия один из значимых факторов в патогенезе различных заболеваний. Использование фармакологических веществ для устранения негативного воздействия кислородного голодания на различные органы и ткани человека и животных, а также в целях нивелирования его последствий, является наиболее эффективным. Несмотря на наличие некоторого количества антигипоксантов и лекарственных средств с антигипоксическим действием, применяемых в клинической практике, проблема разработки новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов с указанным спектром фармакологической активности до сих пор не теряет своей актуальности.

Целью исследования являлось выявление среди новых производных азотсодержащих гетероциклических веществ химических соединений, способных повышать продолжитель-

ность жизни животных в условиях острой гипоксии различного генеза.

Материалы и методы. В экспериментах на белых аутбредных мышах-самцах массой 20 – 24 г было исследовано влияние новых производных азотсодержащих гетероциклических соединений с общим лабораторным шифром ЛХТ-, впервые синтезированных в ВНЦ БАВ профессором С. Я. Скачиловой. Вещества, растворенные в 0,9 % растворе натрия хлорида, вводили мышам внутрибрюшинно (в/б) за 1 час до моделирования острой гипоксии. Контрольным животным в те же сроки и тем же путем вводили равный объем растворителя. Полученные результаты сравнивали с таковыми у препаратов сравнения — амтизола сукцината и мексидола, вводимых в/б в дозах 10, 25 и 100 мг/кг за 1 час до воздействия. Антигипоксическую активность оценивали на 3 моделях острой гипоксии: гемической (подкожное /п/к/ введение раствора натрия нитрита в дозе 400 мг/кг), гистотоксической (п/к введение раствора натрия нитропруссида в дозе 20 мг/кг) и нормобарической гипоксии с гиперкапнией (в герметически закрывающейся емкости объемом 250 см^3). Во всех случаях учитывали продолжительность жизни мышей в минутах. Результаты были обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. Было установлено, что на модели острой гемической гипоксии из 8 испытанных соединений значимое ($p < 0,05$) повышение продолжительности жизни животных на 118 – 126 % давали ЛХТ 4-97 (0,5 и 1 мг/кг), ЛХТ 21-01 (5 и 10 мг/кг), ЛХТ 3 – 15 (1 и 5 мг/кг) и ЛХТ 4-15 (5 мг/кг). В условиях острой гистотоксической гипоксии антигипоксические свойства проявляли вещества с шифрами ЛХТ 1-12 (10 и 25 мг/кг), ЛХТ 4-97 (1 мг/кг), ЛХТ 3 – 13 (2,5 и 5 мг/кг), ЛХТ 4-13 (5 мг/кг), ЛХТ 3-15 (1 и 10 мг/кг) и ЛХТ 4-15 (1 мг/кг), значимо ($p < 0,05$) увеличивая продолжительность жизни на 117 – 164 %. На модели острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией значимое ($p < 0,05$) увеличение продолжительности жизни животных вызывало только соединение ЛХТ 21-01 в дозе 0,5 мг/кг (на 27 % в сравнении с контролем). Из препаратов сравнения в условиях наших опытов на всех моделях активность проявлял только амтизола сукцинат: при гемической и гипоксии с гиперкапнией — в дозе 50 мг/кг, а при гистотоксической гипоксии — во всех испытанных дозах. При этом эффект составил 12 – 32 %.

Выводы. Таким образом, среди новых производных азотсодержащих гетероциклических соединений имеются вещества, проявляющие антигипоксическую активность, по выраженности сопоставимую, а на модели острой гистотоксической гипоксии превышающую таковую известного антигипоксанта амтизола сукцината.

Антиаритмическая активность производных адамант-2-иламидов алкиламинокарбоновых кислот

Турилова А. И., Авдюнина Н. И., Грушевская Л. Н., Пятин Б. М.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, cerebropharm@mail.ru

Актуальность. Существующие антиаритмические препараты, относящиеся к различным классам химических соединений, часто обладают ограниченной эффективностью и проаритмогенным действием, которое представляет особую опасность для пациентов с имеющейся сердечной патологией. Показано, что введение в молекулу биологически активного соединения адамантильного заместителя модифицирует его фармакологическое действие и снижает токсичность.

Цель. Исследование посвящено синтезу и изучению антиаритмических свойств новых производных N-[2-(адамант-2-ил)аминокарбонилметил]-N′-(диалкиламино)алкиламидов нитро-бензойных кислот.

Материалы и методы. Хлоридкальциевую аритмию вызвали высокими дозами хлорида кальция (250 – 350 мг/кг 10 % раствора внутривенно). ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении через каждые 5 мин в течение 30 мин Антиаритмический эффект оценивали по уменьшению случаев летальной фибрилляции желудочков. Аконитиновую аритмию — внутривенным введением аконитина гидрохлорида в дозах 30 – 40 мкг/кг, которая вызывала нарушения ритма средней тяжести (политопная экстрасистолия). ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении каждые 3,5,10,15 и 20 мин Исследуемые соединения в виде гидрохлоридов вводили внутривенно за 1 – 2 минуты до введения аконитина или хлорида кальция. Острую токсичность соединений (ЛД$_{50}$) оценивали на бодрствующих нелинейных крысах-самцах при внутривенном введении с использованием трех и более доз. Статистическую обработку данных проводили по методу Фишера. О терапевтической широте соединений судили по величине антиаритмического индекса (АИ), представляющего собой отношение летальной дозы ЛД$_{50}$ к эффективной — ЭД$_{50}$. Летальную дозу — ЛD$_{50}$ с доверительными границами вычисляли по методу Миллера и Тейнтера при уровне вероятности $p = 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Производные адамант-2-иламидов алкиламинокарбоновых кислот проявляют антиаритмическую активность в условиях как хлоридкальциевой, так и аконитиновой моделей аритмии. Наибольшую антиаритмическую активность проявляло соединение № 2 — гидрохлорид N-[2-(адамант-2-ил)аминокарбонилметил]-N′-[3-(диэтиламино)пропил]- 4- нитробензамида. Изучение острой токсичности показало, что из 5 изученных соединений наименее токсичным оказалось также соединение № 2 (ЛD$_{50}$ – 81 мг/кг). При определении антиаритмического индекса изученных соединений с использованием хлоридкальциевой модели было установлено, что по величине антиаритмического индекса соединение № 2 значительно превосходит другие соединения этого ряда и препараты сравнения — лидокаин и верапамил, что свидетельствует о наибольшей широте терапевтического действия этого соединения. Соединение № 2 оказывает также наиболее выраженное антиаритмическое действие на модели аконитиновой аритмии по сравнению с производными этого ряда и препаратами сравнения — лидокаином, новокаинамидом и не уступает этмозину. По антиаритмическому индексу оно существенно превосходит препараты сравнения — лидокаин, новокаинамид и этмозин.

Выводы. Таким образом, проведенное исследование позволило выявить соединение среди производных адамант-2-иламидов алкиламинокарбоновых кислот (№ 2), обладающее выраженной антиаритмической активностью и имеющее преимущество по широте терапевтического действия перед известными антиаритмическими препаратами I класса (лидокаин, этмозин, новокаинамид), IV класса (верапамил), что указывает на наличие у этого соединения свойств антиаритмиков I и IV классов.

Оценка специфической фармакологической активности новых антикоагулянтов на примере изучения эффектов известных антикоагулянтов

Туховская Е. А., Исмаилова А. М., Шайхутдинова Э. Р., Паликов В. А., Паликова Ю. А.

Филиал Института биоорганической химии имени академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН (ФИБХ РАН), Пущино, tukhovskaya@bibch.ru

Разработка новых препаратов-антикоагулянтов является перспективным и активно развивающимся направлением медицины и фармакологии. Для того, чтобы оценить эффективность новых препаратов, оказывающих влияние на систему гемостаза, необходимо всесторонне исследовать специфическую фармакологическую активность данных препаратов на животных. Нами был разработан протокол исследования эффективности и фармакологической активности антикоагулянтов на примере зарегистрированных препаратов Российского фармацевтического рынка — гепарина и дабигатрана. Контрольным препаратом служил «физраствор», который вводили животным внутривенно. Влияние препаратов на параметры гемостаза в разные временные точки изучали на самцах мышей ICR. Животным вводили препараты однократно (гепарин внутривенно, дабигатран — внутрижелудочно), а затем измеряли параметры гемостаза — АПТВ, ПТВ, фибриноген в разные временные точки — 5 минут, 30 минут, 90 минут, 120 минут и 240 минут. Регистрировали динамику нарастания и снижения эффекта препаратов-антикоагулянтов. Изучали также время кровотечения из хвоста у крыс Wistar под воздействием препаратов-антикоагулянтов. Контролем также служил «физраствор». Животным в наркотизированном состоянии делали надрез кожи кончика хвоста (на уровне 3 мм), поврежденный хвост помещали в пробирку с «физраствором» термостатируемым при 37 °С, и регистрировали время кровотечения из хвоста. Данное время было значительно длиннее у животных, получавших гепарин и дабигатран в сравнении с контрольными животными. В сле-

дующем эксперименте изучали тромбообразование при неполном стенозе нижней полой вены. У наркотизированных самцов крыс Wistar при помощи специального петельчатого окклюдера провоцировали неполный стеноз нижней полой вены на протяжении 2 часов. Данный эксперимент проводили только с использованием гепарина и «физраствора». Наркотизированным животным вживляли катетер для введения препаратов в яремную вену, затем вскрывали брюшную полость, выделяли нижнюю полую вену, перевязывали обе почечных вены. Затем через катетер в яремную вену вводили тромбопластин (активатор внешнего пути свертывания), через 10 минут после этого вводили «физраствор» или гепарин, и перетягивали нижнюю полую вену, оставляя просвет, равный катетеру PE50, вокруг которого вместе с сосудом затягивали петельчатый окклюдер. Спустя 2 часа снимали окклюдер, разрезали нижнюю полую вену и извлекали тромб. Тромб высушивали на впитывающей бумаге и взвешивали. Масса тромба у животных, получавших гепарин, была ниже массы тромба контрольных животных, получавших «физраствор».

Таким образом, был разработан протокол исследования препаратов-атикоагулянтов, в который вошли исследования влияния на параметры гемостаза во времени, влияние на длительность кровотечения и на тромбообразование. Данный протокол можно использовать для доклинического изучения новых препаратов с предположительной активностью в отношении системы свертывания крови.

Моделирование стрессового недержания мочи у самок крыс Spraque Dawley методом двусторонней денервации уретры электрокоагуляцией половых нервов

Туховская Е. А., Исмаилова А. М.

Филиал Института биоорганической химии имени академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН (ФИБХ РАН), Пущино, tukhovskaya@bibch.ru

Актуальность. Стрессовое недержание мочи у женщин — актуальная проблема современной медицины. Активно ведется поиск новых эффективных методов лечения данной патологии. Существуют объемобразующие препараты, улучшающие качество жизни женщин при введении данных препаратов в уретру. Однако эффективность этих препаратов ограничена сроком их биодеградации, в связи с чем ведется постоянный поиск новых лекарственных форм для длительного эффекта. Для того, чтобы изучить эффективность новых препаратов в устранении симптомов стрессового недержания, нужна физиологически адекватная и воспроизводимая модель на животных. Для моделирования недержания у животных применяются модели денервации уретры.

Целью данной работы было оптимизировать модель стрессового недержания мочи на самках крыс Spraque Dawley.

Материалы и методы. Для эксперимента использовали половозрелых самок крыс массой 260 – 310 г. Все процедуры и манипуляции были рассмотрены институтской комиссией по гуманному обращению с лабораторными животными ФИБХ РАН. Нами была выбрана методика денервации уретры путем двусторонней электрокоагуляции половых нервов при заднем доступе в месте ответвления полового нерва от седалищного нерва. Животных наркотизировали, делали двусторонние надрезы в области ягодичной мышцы, саму мышцу при помощи пинцетов раздвигали, обеспечивая доступ электроножа к половому нерву. Далее с помощью электрокоагулятора коагулировали половые нервы. Надрезы на мышце и коже закрывали швами. В качестве критерия оценки развития недержания использовали параметр давления в мочевом пузыре при истечении первой капли мочи (ДПКМ). Данный показатель измеряли при помощи катетера, введенного через уретру в мочевой пузырь, присоединенного к датчику измерения давления. Для регистрации давления в мочевом пузыре использовали прибор PowerLab, ADInstrumrnts, Австралия. Измерения проводили у наркотизированных животных до операции, через 7, 14, 21, 28, 36 и 60 день после операции. Мочевой пузырь заполняли водой в объеме, равном половине объема мочевого пузыря, затем надавливали на брюшную полость в области расположения мочевого пузыря до момента появления первой капли воды из уретры. Давление в мочевом пузыре, регистрируемое при этом (ДПКМ), использовали для оценки степени развития недержания. Значения ДПКМ до операции брали в качестве исходного, с которым сравнивали последующие значения после операции. У всех животных через 7 дней развилось стойкое уменьшение ДПКМ (на 45 – 55 % от исходного). Гибели животных в эксперименте не наблюдалось. Значения ДПКМ оставались сниженными относительно исходных значений.

Выводы. Полученные результаты позволяют утверждать, что нами получена адекватная, воспроизводимая и малотравматичная модель недержания мочи на самках крыс Spraque Dawley. Данную модель можно использовать для доклинического изучения эффективности препаратов и медицинских средств, предназначенных для терапии стрессового недержания у женщин.

Агонисты рецепторов GPR-119 — новый класс гипогликемических средств

Тюренков И. Н., Куркин Д. В., Волотова Е. В., Бакулин Д. А., Логвина Е. О., Верхоляк Д. В.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, fibfuv@mail.ru

Актуальность. В последнее десятилетие большое внимание исследователей привлекает рецептор GPR119, который экспрессируется на L- и K-клетках желудочно-кишечного тракта, при активации которого глюкозозависимо увеличивается выработка ГПП-1 и ГИП, а в β-клетках поджелудочной железы — выработка инсулина. Поэтому рецептор GPR119 рассматривается как мишень для разработки нового класса гипогликемических средств почти всеми мировыми лидерами фармацевтической промышленности.

Цель исследования — изучить гипогликемическое действие агонистов GPR119

Материалы и методы. Исследования гипогликемического действия проводили на лабораторных крысах с экспериментальной моделью сахарного диабета (стрептозотоцинникотинамид индуцированный СД 65/230 мг/кг) или без него (интактные животные). Все вещества вводили интактным животным перорально, однократно в дозе 1 мг/кг, за 1 час до регистрации исследуемых показателей, а животным с ЭСД курсом в течение 28 дней. Уровень гликемии определяли глюкометром Contur TC (Bayer, Германия), ГПП-1 методом ИФА. Препарат сравнения ситаглиптин водился аналогичным образом. В исследование, выполняемое на животных с сахарным диабетом включались только те, у которые концентрация глюкозы в крови укладывалась в диапазон 8 – 16 ммоль/л. Инсулин (хумалог, при проведении теста на инсулинорезистентность) вводился подкожно, через 1 час после введения ZB-16. Состав диеты для моделирования ожирения включал подсолнечную халву, ореховый или подсолнечный козинак, сливочное масло, а питьевая вода заменялась на 5 % раствор фруктозы. Эндотелийзависимую вазодилатацию оценивали по изменению локального мозгового кровотока путем ультразвуковой флоуметрии после внутривенного введения ацетилхолина. Параметры плазменного гемостаза определяли на приборе «Биола».

Результаты и их обсуждение. При исследовании на интактных животных исследуемые агонисты GPR119 вызывали умеренное снижение уровня сахара в крови. У животных с экспериментальной моделью СД2 применение соединения ZB-16 (Дипиарон) наиболее активного агониста GPR119 приводило к статистически значимому снижению содержания глюкозы в крови относительно значений, зафиксированных до начала лечения и более выраженно чем препарат сравнения ситаглиптин. Пероральное введение соединения ZB-16 пролонгирует действие инсулина у интактных и у животных с экспериментальным СД. На фоне экспериментального ожирения (содержание животных на высококалорийной и углеводной диете в течение 3-х месяцев) данное соединение снижало, площадь под кривой «концентрация глюкоза-время» при проведении ПТТГ, одновременно повышая концентрацию ГПП-1, уменьшало потребление пищи животными и их массу тела, улучшало эндотелий-зависимую вазодилатацию, уменьшало нарушения в системе плазменного гемостаза и фибринообразования. При иммуногистохимическом исследовании у животных с СД 2 разрабатываемое соединение способствовало увеличению размеров панкреатических островков и их количества, числа пролиферирую-

щих клеток поджелудочной железы и уменьшению числа апоптотических клеток.

Выводы. Агонист GPR-119 (Дипиарон) оказывает сопоставимое с ситаглиптином противодиабетическое действие, улучшает морфо-функциональное состояние β-клеток поджелудочной железы, пролонгирует действие инсулина, снижает массу тела животных и потребление ими пищи.

Отбеливатели кровоподтеков, гематом и пятен крови. История формирования новой фармакологической группы средств, перечень препаратов, механизм их действия и показания к применению

Ураков А. Л.

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, urakoval@live.ru

Миллионы людей на планете ежедневно получают ранения кожи и слизистых оболочек, ссадины и кровоподтеки в быту, при инъекциях лекарств и при медицинских процедурах. Это вызывает появление кровавых корочек, пятен крови, синяков, гематом и «синих» ногтей, ухудшает эстетический результат и вынуждает пострадавших искать обесцвечивающие средства. Однако официальная медицина и аптечные прилавки не помогают им в этом, поэтому каждый пострадавший остаются один на один со своей «синей болезнью». В связи с этим давно необходимо создать лекарства, обесцвечивающие кровь, выводящие синяки и отбеливающие ткани, пропитанные кровью.

В модельных условиях был проведен скрининг 25 оригинальных качественных лекарственных средств из различных фармакологических групп и их комбинаций при локальном взаимодействии с кровью и окровавленными биологическими объектами и изделиями медицинского назначения. При этом в лабораторных условиях была изучена динамика цвета свежей и высохшей донорской крови и крови животных, цвета окровавленных бинтов и марлевых тампонов; в экспериментах на 2-х месячных поросятах, на коже изолированных жизнеспособных частей тел взрослых свиней была изучена динамика цвета кожи в области искусственно созданных кровоподтеков; в клинических условиях нескольких лечебных учреждений города Ижевска были проведены клинические наблюдения за динамикой цвета кожи у взрослых пациентов в местах инъекций 200 лекарств из разных фармакологических групп. В условиях лицензированной и аккредитованной контрольно-аналитической лаборатории «Фармэкспертиза» были изучены контролируемые показатели качества лекарств, а также определена осмотическая активность растворов криоскопическим методом.

В результате проведенных исследований, начиная с 2008 года, было изобретено 7 отбеливающих средств и способов отбеливания кровавых корочек, синяков, синих ногтей, пятен крови на одежде и изделиях медицинского назначения. Определены основные отбеливающие ингредиенты фармацевтических средств, перспективные физико-химические свойства лекарств и факторы локального взаимодействия, оптимизирующие обесцвечивание крови, окровавленных биологических объектов и изделий медицинского назначения. Обнаружено, что лидером в отбеливании крови является перекись водорода. Установлено, что отбеливающее действие перекиси водорода растет по мере повышения ее концентрации в растворе, при удлинении длительности локального взаимодействия, при защелачивании среды и при повышении ее температуры. Исходя из этого для обесцвечивания крови, кровавых корочек, окровавленных бинтов, пятен крови на одежде, кровоподтеков в коже и гематом под ногтем разработаны соответствующие растворы перекиси водорода и натрия гидрокарбоната, которые предложено использовать локально путем аппликации и/или инъекции в выбранное «цветное» место. При этом в качестве безопасных усилителей отбеливающей активности перекиси водорода при отбеливании крови, кровоподтеков и гематом предложено использовать натрия гидрокарбонат, обеспечивающий pH 8,4, и локальную гипертермии в диапазоне +37 – +42 °С.

Выводы. 1. Созданы новые лекарства, которые при местном применении обесцвечивают пятна крови на одежде, поверхности тела, медицинских инструментах, отбеливают кожу и ногтевые пластинки в области синяков и гематом. Лекарства получили название «Отбеливатели кровоподтеков». 2. В роли «эталонного» отбеливателя кровоподтеков предложен раствор перекиси водорода и натрия гидрокарбоната при температуре +37 – +42 °С. 3. Установлено, что местное действие лекарств определяется физико-химическими факторами локального взаимодействия, что повышает значение физико-химической фармакологии в создании новых лекарств.

Разработка косметического средства для отбеливания синяка под ногтем

Ураков А. Л, Уракова Н. А., Гадельшина А. А., Габдрафиков Р. Р., Габдрафиков Д. Р.

ООО «Институт термологии», Ижевск, urakovanatal@mail.ru

Ушиб дистальной фаланги пальца твердым тупым предметом часто приводит к появлению гематомы под ногтевой пластинкой, что придает ногтю насыщенный темно-синий цвет. Такой ноготь так и называется в народе — синий ноготь. До настоящего времени в фармакологии нет фармакологической группы средств, специально разработанных для обесцвечивания гематом. Нет надежных способов экстренного обесцвечивания синего ногтя и в косметологии. Поэтому пострадавшие до сих пор вынуждены смириться с неизбежностью сохранения синего ногтя на несколько дней и недель, несмотря на то, что нередко синий ноготь очень сильно ухудшает эстетический результат. Россияне оказались первыми фармакологами, взявшимися за решение этой проблемы, и Россия является родиной изобретений: «Способ отбеливания синяка под ногтем» (RU Патент № 2631592) и «Способ лечения синего ногтя» (Заявка на выдачу патента на изобретение № 2016141785).

Суть первого изобретения сводится к тому, что ноготь прокалывают до полости гематомы, отверстие формируют с диаметром, превышающим наружный диаметр рабочего конца инъекционной иглы, рабочий конец которой выполнен тупым из эластичного материала, кровь выпускают наружу сдавливанием ногтя и подушечки при открытом отверстии в ногте с вектором давления, направленным перпендикулярно плоскости ногтя в области проекции гематомы, рабочий конец иглы вводят в сформированное отверстие, раствор используют состоящим из 3 % перекиси водорода и 10 % натрия гидрокарбонат, инъекцию раствора производят под ноготь после удаления из-под него крови, раствор вводят под контролем цвета ногтя вплоть до полного отбеливания подногтевой гематомы.

Сущность второго изобретения заключается в том, что перфорацию ногтевой пластинки осуществляют стоматологическим бором, выполненным в форме цилиндра, рабочий конец которого имеет диаметр 2 мм и форму плоского торца, покрытого крупной алмазной крошкой, противоположный конец бора вставлен в прямой стоматологический наконечник, кровь удаляют сдавливанием ногтя, промывают ноготь и полость гематомы раствором отбеливателя кровоподтека при температуре +37 – +42 °С в объеме, обеспечивающем обесцвечивание тканей, после чего ноготь обдувают потоком теплого сухого воздуха вплоть до его полного высушивания, отверстие пломбируют наглухо бесцветным и прозрачным пломбировочным материалом светового отверждения, поверхность ногтя выравнивают и шлифуют.

Разработанные средства и способы их применения обеспечивают экстренное и бесследное отбеливание подногтевой гематомы с хорошим эстетическим результатом.

Разработка нового косметического средства для ухода за кожей лица после выдавливания угрей

Уракова Н. А., Гадельшина А. А., Габдрафиков Р. Р., Габдрафиков Д. Р.

ООО «Институт термологии», Ижевск, urakovanatal@mail.ru

Не секрет, что на месте выдавленного угря тут же появляется пятно красного цвета, которое очень скоро темнеет и на несколько дней ухудшает эстетический результат лечения, поскольку отсутствуют отбеливающие средства. Нами были проведены исследования динамики локальной температуры кожи и ее цвета на месте выдавленных угрей при качественных косметических процедурах, выполненных в условиях медицинских клиник городов Ижевска и Набережных Челнов у взрослых добровольцев. Полученные результаты свидетельствуют, что

косметическая процедура выдавливания угря завершается формированием на его месте «горячего» пигментного пятна красного цвета, которое сохраняется не более 40 минут. Независимо от этого указанное место на много дней покрывается корочкой светло-коричневого цвета, а иногда одновременно с этим синеет. При этом выяснено, что красное пятно вызвано преимущественно гиперемией и частично кровоподтеком кожи, появление синего пятна обусловлено «цветением» кровоподтека, а появление коричневого пятна вызвано появлением корочки из смеси крови, гноя и тканевой жидкости. Показано, что гиперемия проходит самостоятельно, а кровоподтек и кровавая корочка сохраняются на месте выдавленного угря несколько дней. Причем, кровавая корочка прочно приклеивается к коже вокруг раневого устья на несколько дней за счет свертывания белков и высыхания коллоидной жидкой смеси. До недавнего времени никто не знал, как и чем можно экстренно обесцветить пигментное пятно, возникшее на месте выдавленного угря. Для разработки нового средства мы решили изучить динамику цвета кожи на месте выдавленного угря под влиянием местного действия раствора перекиси водорода и натрия гидрокарбоната при их различных концентрациях. Дело в том, что именно этот раствор был предложен в качестве первого отбеливателя кровоподтеков и отбеливающего средства, способного обесцвечивать кожу в области синяков. При этом мы исходили из того, что при выдавливании угря сдавливаемый участок кожи получает ушиб (то есть повреждение), в котором появляется микрогематома, микрокровоподтек и/или микрокровотечение. Полученные результаты подтвердили правильность наших предположений.

К настоящему времени нам удалось изобрести «Способ экстренного отбеливания и удаления кровавой корочки с кожи на месте выдавленного угря» и получить патент на это изобретение (RU Патент № 2631593). Сущность способа заключается в том, что раствор 3 % перекиси водорода и 10 % натрия гидрокарбоната наносится на участок марлевого тампона вплоть до сквозного его пропитывания, после чего смоченный участок тампона прикладывается к выбранному участку кожи, плотно придавливается к нему подушечкой пальца доминирующей руки и перемещается с помощью подушечки в придавленном состоянии по поверхности кожи за счет непрерывных не дольше 5 секунд возвратно-поступательных перемещений подушечки пальца, после чего тампон удаляется, состояние кожи под ним оценивается на глаз, а при сохранении следов гноя и крови тампон применяется повторно вплоть до приобретения пигментным пятном размера и формы устья ранки, возникшей на месте выдавленного угря. При этом было установлено, что увеличение содержания натрия гидрокарбоната в растворе до максимально возможных значений, а именно — до величины концентрации 10 % (иными словами, до насыщения раствора), позволяет повысить отбеливающую, растворяющую и моющую активность средства до максимальных значений. Физико-химические свойства средства характеризуются тем, что оно является щелочным гипертоническим раствором. В частности, средство имеет pH 8,4 – 8,5 и осмотическую активность в пределах 1900 ± 21 мОсмоль/л воды. Кроме этого, средство обладает очень хорошей буферной активностью.

Исследование проведено при поддержке гранта Фонда поддержки инноваций по проекту 24398, заявка С1-19369 «Разработка средства для обесцвечивания кожи лица при синяках под глазами».

Новые подходы к выявлению нежелательных эффектов лекарственных средств в условиях экспериментальных токсикологических исследований

[1,2]Усов К. И., [3]Гуськова Т. А., [1]Юшков Г. Г.

[1]*Ангарский государственный технический университет, НИИ биофизики, лаборатория токсикологических испытаний и исследований, Ангарск, konstausov@yandex.ru;*
[2]*Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск;*
[3]*Ярославский Центр трансфера фармацевтических технологий, Ярославль*

Актуальность. Увеличение количества лекарственных средств, применяемых в медицинской практике, длительность применения, необоснованность дозирования, времени приема, возраста больного, а также одновременное назначение больному нескольких препаратов, и ряда других факторов, повышающих степень проявления нежелательных эффектов, может приводить к снижению эффективности фармакотерапии. Лекарственная нагрузка существенно возрастает у коморбидных больных, что формирует цикл неизбежных проблем фармакотерапии: «полиморбидность» → «полипрогмазия» → «нежелательные эффекты». Одним из путей разрешения проблем, связанных с проявлением нежелательных эффектов лекарственных средств у человека, является разработка новых подходов, направленных на их выявление и снижение в рамках экспериментальных токсикологических исследований.

Цель работы: новые подходы к выявлению нежелательных эффектов лекарственных средств в условиях экспериментальных токсикологических исследований, на примере изониазида и рифампицина.

Материалы и методы. В качестве экспериментально-биологической модели были использованы белые нелинейные крысы. Животные содержались в условиях специализированной клиники лабораторных животных (вивария) — ветеринарное удостоверение 238 № 0019883. Эксперименты были проведены в соответствии с этическими требованиями по работе с лабораторными животными и разрешены локальным этическим комитетом. Препараты вводили внутрижелудочно в виде суспензии в дистиллированной воде, с помощью металлического атравматичного зонда.

Результаты и их обсуждение. Введение крысам в среднесмертельной дозе изониазида (1233 ± 43 мг/кг) в 10 часов утра и в 22 часа позволило установить снижение токсичности препарата при его введении в 22 часа. Процент повышения DL_{50} составил 12 %, а средняя продолжительность жизни крыс увеличилась в 2 раза при введении препарата в вечернее время по сравнению с утренними часами. При введении крысам изониазида (введение изониазида до наступления гибели) в разное время суток в токсических дозах: от 1/2 (600 мг/кг) от DL_{50} до 1/10 (120 мг/кг) позволили установить снижение скорости развития толерантности крыс к изониазиду при введении в вечернее время. Большая продолжительность жизни животных, получавших препарат в 22 часа, позволила выявить ряд нежелательных эффектов со стороны нервной системы (симптоматическую эпилепсию, мышечную гипотонию, переходящую в атонию; центральный односторонний статический гемипарез конечностей; наклонность к судорожным сокращениям мышц сгибателей конечностей). Добавление пиридоксина гидрохлорида к изониазиду ускоряло развитие толерантности животных к токсическому действию изониазида. Совместное одноразовое применение изониазада в дозе 1200 мг/кг (DL_{50}) с рифампицином — в дозе 3800 мг/кг (DL_{50}) в разное время суток также приводило к снижению токсичности изониазида и удлинению средней продолжительности животных, получавших препараты в 22 часа. Было отмечено снижение эффектов нейротоксичности изониазида, которое проявлялось в отсутствии судорог. Исследования острой токсичности изониазида с использованием крыс разного возраста: неполовозрелых (инфантильных) крыс с массой тела — 28 – 30 г; половозрелых- с массой тела — 180 – 200 г и крыс старческого возраста с массой тела — 360 – 400 г, позволили установить значение возраста на чувствительность животных к препарату. Так увеличение DL_{50} при введении изониазида неполовозрелым крысам составило 33 % по отношению к DL_{50} для старых крыс (самцы и самки), а увеличение DL_{50} для половозрелых животных по сравнению с DL_{50} для старых составило 61 %. Таким образом, наиболее чувствительными оказались животные старческого возраста.

Выводы. Применение рассмотренных подходов к выявлению нежелательных эффектов лекарственных средств на примере противотуберкулезных препаратов позволит разрабатывать рациональные схемы применения препаратов в клинике как в моно -, так и в комплексной терапии, с учетом хронобиологических ритмов деятельности организма. При назначении терапии необходимо иметь в виду возраст пациентов, поскольку переносимость препаратов может в значительной степени различаться в зависимости от их возраста.

Коррекция интерфероном альфа-2b иммуно- и гепатотоксических эффектов четыреххлористого углерода

Фархутдинова Е. Ф., Муфазалова Н. А., Муфазалова Л. Ф., Крашенинникова С. В., Гирфанова А. С.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, mufazalovanatalya@yandex.ru

Актуальность. Токсическое поражение печени — частый побочный эффект химиотерапии, снижающий ее эффективность и усугубляющий иммуносупрессию, индуцированную цитостатиками и опухолью. Поражение печени четыреххлористым углеродом (тетрахлорметан, ТХМ) — классическая модель токсического поражения печени. Клетки фагоцитарного звена (полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ), перитонеальные макрофаги (ПМФ)) участвуют в процессах врожденного и приобретенного иммунитета, и, реагируя на малейшие изменения состояния организма, могут служить индикатором состояния всей иммунной системы. Кроме того, фагоцитам принадлежит важная роль в процессах репаративной регенерации печени. В связи с этим, целью исследования явилось изучение эффективности иммуномодулятора интерферона альфа-2b (реаферон, Р), обладающего противоопухолевой активностью, для коррекции иммуно- и гепатотоксических эффектов ТХМ.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 96 крысах-самцах, которые были разделены на 3 группы: 1 — интактные животные, 2 — ТХМ, 3 — ТХМ + Р. ТХМ вводили внутрижелудочно в дозе 1,25 мл/кг (в –4, –3, –2 и –1 дни), реаферон — в дозе 100 000 МЕ/кг, в мышцу, 3-х кратно — в 0, 3 и 6 дни после окончания введения ТХМ. Определяли количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов в периферической крови, кислородзависимый метаболизм (индуцированный НСТ-тест), поглотительную и антимикробную активность ПМЯЛ и ПМФ (в условиях функционирования и блокады оксидантных механизмов киллинга) в отношении C. albicans, содержание миелопероксидазы (МП) и катионных белков (КБ) в фагоцитах. Определяли активность аланинтрансаминазы (АЛТ), аспартаттрансаминазы (АСТ), уровень билирубина (общего и прямого). Результаты регистрировали на 7, 14 и 28 сутки. Для статистической обработки использовали стандартный пакет MS Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. Воздействие ТХМ привело к формированию лейкопении при равномерном снижении нейтрофилов и лимфоцитов, глубокому угнетению оксидантных и неоксидантных микробицидных систем ПМЯЛ, что сопровождалось снижением активности МП, кислородзависимого метаболизма и уровня КБ в ПМЯЛ (на все сроки наблюдения). Подавление неоксидантного киллинга ПМФ и снижением уровня КБ отмечено на все сутки наблюдения, а оксидантного — на 14 и 28 сутки и сопровождалось падением активности МП. Гепатотоксическое действие проявилось формированием гипербилирубинемии и гиперфентемии. Применение Р нормализовало число лейкоцитов на 7 и 28 сутки и устраняло депрессию токсикантом оксидантных и неоксидантных микробицидных систем ПМЯЛ на 14 и 28 сутки. Это сопровождалось восстановлением активности МП и уровня КБ в ПМЯЛ. Так же, как и в ПМЯЛ, Р не изменял действие ТХМ на макрофаги на 7 сутки. Однако, Р полностью восстанавливал антимикробную активность ПМФ на 14 и 28 сутки, что сочеталось с восстановлением активности МП (14 сутки), повышением интенсивности оксидантного метаболизма (28 сутки) и уровня КБ (14, 28 сутки) в них. Р нормализовал уровень АСТ в сыворотке крови на все сроки наблюдения, АЛТ — на 14, 28 сутки, а билирубина — на 28 сутки.

Выводы. Иммунотоксическое действие ТХМ проявляется формированием лейкопении, угнетением микробицидности фагоцитов, что коррелирует со снижением содержания в них МП и КБ. Гепатотоксическое действие — формированием гипербилирубинемии и гиперферментемии. Применение Р существенно корректирует/нивелирует повреждающее действие ТХМ на фагоциты: восстанавливает микробицидность, что сопровождается повышением в них оксидантного метаболизма, активности МП и уровня КБ, нормализует поглотительную способность. Р устраняет гиперферментемию.

Влияние мексидола и натрия селенита на ультраструктуру регенерата большеберцовой кости, формирующегося после 60-суточного употребления натрия бензоата

Фастова О. Н., Лузин В. И.

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, faster-and-faster@mail.ru

Актуальность. В настоящее время количество осложнений после переломов костей остается достаточно высоким, что связано с влиянием на процессы репаративной регенерации кости самых различных факторов, в том числе и употребление пищевых добавок. Это диктует необходимость разработки новых методов профилактики и лечения нарушения процессов регенерации кости.

Цель. Изучить ультраструктуру биоминерала регенерата, формирующегося при нанесении дефекта в большеберцовых костях (ББК) после 60-суточного внутрижелудочного введения натрия бензоата (НБ) и обосновать возможные пути коррекции выявленных изменений мексидолом и натрия селенитом.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 245 белых крысах-самцах с исходной массой тела 200 – 210 г, распределенных на 7 групп: 1-я — крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,0 мм в проксимальных отделах диафиза обеих ББК, 2 – 3-я — крысы, которым после 60-ти суток внутрижелудочного введения 1 мл НБ в дозе 500 и 1000 мг/кг/сутки наносился дефект ББК, 4 – 5-ю — крысы, которые до нанесения дефекта ББК 60 суток получали НБ в указанных дозах и мексидол из расчета 50 мг/кг/сутки, и 6 – 7-ю — крысы, которые до нанесения дефекта ББК 60 суток получали НБ в указанных дозах и натрия селенит в дозе 40 мкг/кг/сутки. Сроки наблюдения составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток после нанесения дефекта. Рентгеноструктурное исследование проводили на аппарате ДРОН-2,0 с гониометрической приставкой ГУР-5. Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ.

Результаты и их обсуждение. У животных, которым наносили дефект ББК без предварительного введения НБ изменения ультраструктуры биоминерала регенерата носили 2-хфазный характер. 1-я фаза характеризовалась признаками дестабилизации и разрушения костного биоминерала (с 3 по 15 сутки после нанесения дефекта), 2-я фаза — преобладанием процессов роста кристаллитов и стабилизацией кристаллической решетки (с 15 по 45 сутки). Нанесение дефекта в ББК на фоне 60-суточного введения НБ в дозе 500 мг/кг/сутки сопровождается замедлением формирования кристаллической решетки биоминерала регенерата, признаки которого были выражены с 15 по 45 сутки наблюдения: коэффициент микротекстурирования (КМ) был меньше значений 1-й группы с 15 по 45 сутки на 4,68 %, 5,75 % и 4,70 %, а размеры кристаллитов на 15 и 24 сутки — больше на 14,34 % и 6,08 %. Увеличение дозы НБ до 1000 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением выявленных изменений: КМ биоминерала регенерата был меньше значений 1-й группы с 3 по 45 сутки на 4,04 %, 6,61 %, 6,57 %, 8,16 % и 5,67 %, а размеры кристаллитов с 10 по 45 сутки — больше на 4,01 %, 15,24 %, 7,06 % и 4,11 %. Одновременное введение мексидола и НБ в дозе 500 мг/кг/сутки сопровождалось нивелированием отклонений: размеры кристаллитов на 15 сутки были меньше значений 3-й группы на 3,59 %, а КМ на 24 и 45 сутки — больше на3,27 % и 3,74 %. В том случае, когда мексидол применяли при дозе НБ в 1000 мг/кг/сутки КМ был больше значений 4-й группы с 10 по 45 сутки на 3,58 %, 4,19 %, 4,13 % и 4,12 %, а размеры кристаллитов на 24 и 45 сутки — меньше на 3,89 % и 4,44 %. Применение натрия селенита было более эффективным: в 6-й группе КМ с 15 по 45 сутки был больше значений 2-й группы на 4,02 %, 3,79 % и 4,23 %, а размеры кристаллитов на 15 и 24 сутки — меньше на 4,94 % и 4,67 %. При этом в 7-й группе КМ с 10 по 45 сутки был больше значений 3-й группы на 5,08 %, 5,73 %, 5,78 % и 4,23 %, а размеры кристаллитов с 15 по 45 сутки — меньше на 5,15 %, 4,81 % и 4,60 %.

Выводы. Нанесение дефекта в ББК на фоне предварительного 60-суточного введения НБ сопровождается замедлением формирования биоминерала регенерата, выраженность которого зависит от дозы НБ. Одновременное применение мексидола либо натрия селенита и НБ нивелирует выявленные наруше-

ния. Применение натрия селенита, по нашим данным, более эффективно.

Влияние ипидакрина на гистоморфологию скелетной мышцы на фоне выполнения интенсивных физических нагрузок

Фатеев И. В., Быков В. Н., Владимирова О. О., Алексеева И. И., Федонюк В. П.

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, gniiivm 2@mil.ru

Актуальность. Выполнение интенсивных физических нагрузок (ФН) при недостаточном восстановлении функционального состояния организма может сопровождаться повреждения поперечнополосатой мышечной ткани, что приводит к снижению физической работоспособности и развитию утомления. Одним из направлений фармакологической коррекции такого состояния является модуляция парасимпатической и симпатической регуляций процессов энергообеспечения. Показано, что активация холинергической системы способствует повышению физической работоспособности при выполнении интенсивных нагрузок.

Цель. Изучение морфологических изменений в скелетной мышце крыс при введении обратимого ингибитора холинэстеразы ипидакрина на фоне выполнения интенсивных физических нагрузок.

Методы. Исследование проводили на крысах-самцах массой 180 — 220 г. ФН моделировали в лабораторных условиях путём трёхкратного предъявления теста «плавание с грузом» (груз 7 % от массы тела) до отказа (по 3 заплыва ежедневно) в течение пяти суток. Температура воды составила 24 – 26 °С. Для моделирования активации «холинергических влияний» в эксперименте использовали ипидакрин. Были сформированы 4 группы животных по 12 особей каждая: интактная, контрольная (выполнение ФН и введение растворителя), опытная 1, опытная 2 (выполнение ФН и введение ипидакрина в дозах 1 и 2 мг/кг, соответственно). Введение растворителя или препарата осуществляли внутрижелудочно один раз в сутки (в течение 5 суток) за 40 минут до выполнения первого заплыва. Забор материала (передней большеберцовой мышцы) осуществляли через 1 сутки после последнего заплыва.

Результаты и их обсуждения. У интактных животных чётко визуализировали поперечную исчерченность миоцитов, мышечные волокна сохраняли свою целостность, строгую продольную ориентацию. В контрольной группе животных выявляли морфологические признаки повреждения мышечной ткани в виде проявления различного по интенсивности глыбчатого распада сократительного аппарата, появление зон поперечно-щелевого миолиза внутренней структуры без разрушения сарколеммы, чаще расположенных в центральной области мышцы, разрывами сарколеммы единичных волокон и контрактурными волокнами.

У животных, которым на фоне выполнения ФН осуществляли курсовое введение ипидакрина, независимо от дозы, отмечали уменьшение выраженности поражения поперечнополосатых мышечных волокон. Наблюдали снижение частоты встречаемости волокон в состоянии мутного набухания и зон поперечно-щелевого миолиза. Разрывы волокон в обеих группах встречались крайне редко. Во всех участках мышцы визуализировали умеренное кровенаполнение капиллярного звена, сопоставимое с интактной группой, без признаков стаза. Отмечали структурную сохранность миелинового каркаса нервных проводников на уровне интактных животных. Данные изменения можно отнести к наиболее ранней стадии повреждения мышечной ткани. Можно предположить, что полученные результаты связаны с холинергическим симпатическим влиянием на метаболизм скелетных мышц, которое проявляется в дилатации сосудов скелетных мышц и изменении метаболизма поперечнополосатого мышечного волокна.

Вывод. Курсовое введение ипидакрина в исследуемом диапазоне доз на фоне выполнения интенсивных ФН снижает выраженность повреждения поперечнополосатой мышечной ткани и, как следствие, способствует более раннему функциональному восстановлению после ФН. Полученные данные позволяют рассматривать ипидакрин в качестве средства фармакологической коррекции работоспособности при выполнении ФН.

Препараты на основе регуляторных пептидов — новый класс лекарственных средств?

[1]Федоров В. Н., [2]Смирнов Н. А., [3]Вдовиченко В. П., [4]Андреева Л. А., [4]Мясоедов Н. Ф.

[1]ИНПЦ «Пептоген», Москва, peptogen@rambler.ru;
[2]Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль;
[3]Гродненский государственный медицинский университет, Гродно;
[4]Институт молекулярной генетики РАН, Москва

Регуляторные пептиды (РП) — группа биологически активных веществ олигопептидной природы. Их основными признаками являются каскадный механизм действия, полифункциональность и способ образования из полипептида-предшественника. Механизм действия у РП достаточно сложный и определяется двум типами действия: взаимодействие с мембранными структурами клеток (факультативное) и формирование пептидного каскада (облигантное). Именно наличие у РП такого физиологического феномена как «пептидный каскад» делает перспективным создания на их базе нового класса лекарственных препаратов — аналогов регуляторных пептидов.

Основными чертами и преимуществами данного класса будут являться:

1. Высокая эффективность в малых и сверхмалых дозах.

2. Отсутствие выраженных нежелательных побочных эффектов, в том числе аллергических реакций — в основе терапевтического дейтствия РП лежит принцип восстановления естественных регуляторных процессов, нарушенных при заболевании, т.е. имеется своеобразный «потолочный эффект» — это восстановление нормы реакций определенной ткани или органа; дальнейшее нарастание эффекта отсутствует (что делает невозможным передозировку препарата, о чем свидетельствуют и экспериментальные исследования);

3. Крайне низкая токсичность — продуктами деградации РП являются природные аминокислоты;

4. Комплексность действия — характерной чертой аналогов РП является наличие у большинства из них полифункциональности. Это связано как с химической структурой лекарств (их молекула, как правило, имеет несколько лигандных групп связывания, предназначенных для разных клеточных рецепторов), так и с восстановлением ими пептидных каскадов. В последнем случае клетки, формирующие замкнутый каскадный процесс, начинают продуцировать разнообразные биологически активные вещества (гормоны, медиаторы, модуляторы и т.д.), физиологический эффект которых формально приписывается соединению, запустившему данный процесс.

5. Индивидуальность действия — являясь аналогами собственных биорегуляторов организма, РП восстанавливают работу только тех функциональных систем (пептидных каскадов), которые нарушены у данного конкретного человека в данной конкретной ситуации.

6. Длительность терапевтического последействия — способствуя нормальному функционированию каскадных процессов, аналоги РП восстанавливают и их естественную саморегуляцию, нарушенную или развития патологии. Среднее время восстановления процессов ауторегуляции 14 суток (это и средняя продолжительность курса терапии). Далее в зависимости от характера и тяжести заболевания терапевтическое последействие аналогов РП после отмены самого препарата наблюдается еше в течение 3 – 6 месяцев. Более того, в течение 2 – 4 недель после отмены препарата его лечебный эффект усиливается. Продолжительность курса терапии и феномен терапевтического последействия зависит от сроков восстановления пептидного каскада, выхода его на «полную мощность» и длительности его функционирования без дальнейшей поддержки.

Если такие особенности терапевтического применения как высокая эффективность в малых и сверхмалых дозах, отсутствие выраженных нежелательных побочных эффектов, низкая токсичность и комплексность действия могут встречаться у различных групп препаратов, то такие их особенности, как индивидуальность действия и длительное последействие характерны только для класса аналагов регуляторных пептидов и связаны с их способностью «реанимировать» каскадные процессы.

Гепатопротекторы в ряду глипролинов

[1]Федоров В. Н., [2]Петровский А. К., [3]Петровская А. Ю., [2]Федорова Т. Б., [3]Вдовиченко В. П., [2]Кербенёв Э. Е., [2]Смирнов Н. А., [4]Андреева Л. А., [4]Мясоедов Н. Ф.

[1]ИНПЦ «Пептоген», Москва, Fedorov.vladimir@hotmail.com;
[2]Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль;
[3]Гродненский государственный медицинский университет, Гродно;
[4]Институт молекулярной генетики РАН, Москва

По данным ВОЗ, в мире не менее 2 млрд. человек страдают патологией печени, причем смертность пациентов с данной патологией за последние 20 лет увеличилась вдвое. Широкая распространенность токсических (в т.ч. и лекарственных) гепатитов, рост хронических форм болезни, приводящих к снижению трудоспособности населения, определяют многогранность проблемы терапии поражений печени и актуальность ее исследования специалистами разных областей.

В качестве патогенетической терапии поражений печени используются гепатопротекторы, подбор которых производится с учетом ведущего механизма развития заболевания. Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени. Однако терапия гепатопротекторами часто не приводит к должному клиническому эффекту и не лишена ряда отрицательных сторон. Это диктует поиск более эффективных и безопасных препаратов, к которым можно отнести препараты, созданные на основе олигопептидов из семейства гликопролинов: семакс, селанк, проглипрол и препарат $ПР_{6-9}$, созданный на основе фрагмента $АКТГ_{6-9}$.

В качестве модели для скрининга возможной гепатопротективной активности глипролинов была выбрана жесткая модель смертельного токсического тетрахлометанового гепатита. Для его моделирования белым крысам вводилась доза DL_{50} четыреххлористого углерода — 9,6 мл/кг, которая определялась в предварительных исследованиях. Анализируемыми критериями являлись процент выживаемости, продолжительность жизни погибших животных, весовой коэффициент печени у выживших животных.

Исследование показано, что все исследуемые глипролины обладали гепатопротективной активностью. Так, при введении смертельной дозы четыреххлористого углерода они все повышали выживаемость животных с 53 до 70 – 90 % (более активен был семакс), в 1,5 – 2 раза удлиняли продолжительность жизни погибших белых крыс (наиболее выражено селанк) и препятствовали повышению весового коэффициента печени у выживших животных. В последнем случае более активны были семак, селанк и глипропол, которые практически предупреждали изменение данного показателя. Учитывая полученные данные, выстаивается следующий ряд гепатопротективной активности препаратов: селанк ≥ семакс > проглипрол > $ПР_{6-9}$.

Нейропротективные свойства олигопептидов

[1]Федоров В. Н., [2]Вдовиченко В. П., [1]Зубова Т. А., [3]Андреева Л. А., [3]Мясоедов Н. Ф.

[1]ИНПЦ «Пептоген», Москва, Fedorov.vladimir@hotmail.com;
[2]Гродненский государственный медицинский университет, Гродно;
[3]Институт молекулярной генетики РАН, Москва

В современной медицине нейропротекцию можно определить как своевременное воздействие (немедикаментозное и медикаментозное) на системном и нейрональном уровне на все факторы патогенеза, нарушающие нейрональный гомеостаз. Краеугольный камень нейропротективной терапии — активация механизмов защиты нейронов, эндотелиальных и глиальных клеток от повреждающего воздействия гипоксии, интоксикации и прочих неблагоприятных воздействий. Базируясь на современном представлении о механизмах поражения и восстановления нервной ткани, в терапии нервных болезней используются несколько десятков нейротропных препаратов, среди которых, применяя принцип «определяющего вида действия», можно выделить три доминирующие группы: нейропротекторы (повышают устойчивость мозговой ткани к повреждающим воздействиям различного генеза), нейрометаболики (средства для борьбы с энергетическим дефицитом) и ноотропы (положительное влияние на когнитивные функции мозга как у здорового, так и больного человека).

Пептидные препараты представлены во всех трех группах, однако для целей нейропротекции, как правило, используются тканевые гидролиза (цербролизин, кортексин, актовегин) и нейропептиды (олигопептиды мозга, аналоги регуляторных пептидов). Основной протекторный механизм у гидролизатов — повышение транспорта глюкозы через ГЭБ и нейрональную мембрану (увеличения скорости негексокиназного транспорта для актовегина или повышение активности транспортера GLUT1 для цербролизина), т.е. они относятся к группе нейрометаболиков, а их нейропротективное действие имеет всего лишь дополнительный или косвенный характер. Состав гидролизатов не определен, поэтому добиться его идентичности у препаратов разных партий невозможно в принципе, а никто не отменял следующую аксиому: «вариабельность состава препарата определяет вариабельность клинической эффективности». Также бытует мнение, что олигопептиды (действующие вещества гидролизатов), из крови свободно проникают через ГЭБ, но это не совсем так: к примеру, ни олигопептиды семейства холецистокинина или эндогенные опиаты (и не только они) в головной мозг с периферии не проникают. О проникновении тех или иных олигопептидов через ГЭБ можно говорить только после проведения соответствующих исслндований.

Таким образом, на сегодняшний день к пептидным нейропротекторам можно отнести только синтетические олигопептиды, относящихся к классу регуляторных пептидов. Их применение (семакс, дельтран, карнозин, кортаген, Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide, пентадекапептид BPC 157, ноопепт, Ebiratid) в терапии ОНМК приводит к снижению смертности как при ишемическом, так и при геморрагическом инсультах, стабилизирует и выражено замедляет прогрессирование ХМНК, эффективно при черепно-мозговой травме и умеренных когнитивных расстройствах. Именно для олигопептидов существует альтернативный способ транспорта в головной мозг — это периневральный транспорт по обонятельным нервам при интраназальном введении.

Миелотоксичность паклитаксела в отдаленные сроки после его применения

Федорова Е. П., Неупокоева О. В., Ермолаева Л. А, Филонова М. В., Чурин А. А.

НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, fedorova-elen@mail.ru

Актуальность. Поражение костного мозга является важным дозозависимым побочным эффектом химиотерапии. Долговременное повреждение костного мозга, характеризующееся нарушениями состояния, функционирования клеток-предшественников и стромальных клеток, является частым явлением после цитостатических методов лечения. Паклитаксел остается стандартом в лечении онкологических заболеваний и, как большинство противоопухолевых препаратов, воздействует на активно обновляющиеся клетки организма. В литературе имеются экспериментальные данные, описывающие последствия влияния паклитаксела на систему крови, только на ранних сроках после введения препарата. Малоизученными остаются отдаленные последствия воздействия паклитаксела на кроветворную систему.

Цель настоящей работы — изучить отдаленные эффекты паклитаксела на систему крови.

Материалы и методы. Исследования проведены на 70 мышах (самцах и самках) линии CBA. Мыши получали паклитаксел однократно внутрибрюшинно в максимально переносимой дозе (МПД) 40,0 мг/кг. У мышей исследование периферической крови, костного мозга, цитограмм тимуса и селезенки проводили стандартными гематологическими методами через 3 месяца после введения паклитаксела. Показатели форменных элементов в периферической крови определяли на гематологическом анализаторе Mythic 18 vet (Франция).

Результаты и их обсуждение. Ранее в исследованиях, проведенных в лаборатории лекарственной токсикологии НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга, было показано, что введение паклитаксела в МПД с 1-х по 5-е сутки вызывает развитие ги-

поплазии костного мозга, выражающееся в снижении общего количества миелокариоцитов (за счет снижения числа эритроидных клеток, миелобластов, зрелых и незрелых нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов). Гипоплазия костного мозга сопровождается панцитопенией в периферической крови. Было отмечено снижение количества эритроцитов, лейкоцитов, за счет снижения числа нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов. В тимусе и селезенке отмечалось снижение числа лимфоцитов. В селезёнке также уменьшалось содержание эритроидных клеток, а на 5-е сутки — число зрелых гранулоцитов. Через три месяца после введения паклитаксела в МПД отмечено повторное развитие гипоплазии костного мозга (за счет снижения числа эритроидных клеток, зрелых и незрелых нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов) и уменьшение числа лейкоцитов в периферической крови, за счет снижения количества зрелых нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. В тимусе и селезенке изменений не обнаружено.

Выводы. Таким образом, введение паклитаксела на ранних сроках исследования вызывает развитие гипоплазии костного мозга, панцитопении периферической крови, снижение количества лимфоцитов в лимфоидных органах. Токсическим эффектом паклитаксела на отдаленные сроки наблюдения является повторное угнетение миелоидного, эритроидного и лимфоидного ростков кроветворения, в периферической крови наблюдается снижение количества лейкоцитов, как у самцов, так и у самок. В тимусе и селезенке изменений не выявлено.

Разработка наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона

[1]Федорова А. В., [1,2]Еримбетов К. Т., [2]Бондаренко Е. В., [2]Гончарова А. Я., [2]Фрог Е. С.

[1]Всероссийский НИИ физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ имени академика Л. К. Эрнста», Боровск;
[2]ООО «Научно-исследовательский центр «Парк активных молекул», Обнинск, biomed@pam-alliance.ru

Одним из инновационных подходов к созданию нового поколения лекарственных средств может стать использование в их составе фитопрепаратов, повышающих резистентность организма и обеспечивающих нормальное функционирование всех его органов и систем. Особый интерес в этом плане представляют растительные источники фитоэкдистероидов — полигидроксилированных стеринов, не оказывающих гормонального действия на млекопитающих и обладающих низкой токсичностью. Одним из наиболее широко изучаемых фитоэкдистероидов является 20-гидроксиэкдизон, входящий в состав некоторых видов лекарственных растений. Множественность физиологических эффектов в сочетании с низкой токсичностью 20-гидроксиэкдизона позволяет использовать его как индивидуальное соединение, так и в составе комбинированных препаратов. За последние годы отмечается большой прогресс в изучении фитоэкдистероидов, интенсивно исследуются их фармакологические действия при различных патологиях и коррегирующие свойства в отношении обмена веществ в организме. Современные тенденции разработки новых препаратов основываются на создании наноструктурных композиций с улучшенными характеристиками. Одним из подходов к созданию наноструктурных композиций является синтез клатратных комплексов с использованием таких клатратообразователей как, например, циклодекстирины, арабиногалактан и гуммиарабик, которые обеспечивают улучшение физико-химических свойств лекарственных средств, что приводит к увеличению всасываемости препаратов, повышению их биодоступности и, в конечном итоге, позволяет снизить дозы применяемых средств.

В задачи работы входило изыскание новых клатратных комплексов β-циклодекстрина, арабиногалактана или гуммиарабика с 20-гидроксиэкдизоном, с целью повышения его растворимости в водной среде, улучшения биодоступности, уменьшения применяемой дозы.

Получены и исследованы новые клатратные комплексы 20-гидроксиэкдизона с β-циклодекстрином, арабиногалактаном и гуммиарабиком при масс. соотношении: 20-гидроксиэкдизон : β-циклодекстрин от 1:2 до 1:25; 20-гидроксиэкдизон : арабиногалактан от 1:1 до 1:20; 20-гидроксиэкдизон : гуммиарабик от 1:1 до 1:20. Полученные клатратные комплексы имели кристаллическую форму в виде наночастиц размером менее 100 нм.

На основании данных спектрофотометрии в УФ и ИК области, а также растворимости в воде клатратных комплексов 20-гидроксиэкдизона с β-циклодекстрином, гуммиарабиком и арабиногалактаном, полученных разными методами, было отмечено, что наиболее эффективным был механохимический метод получения.

Исследования сравнительной фармакокинетики предлагаемых клатратных комплексов на крысах линии Wistar при их внутрижелудочном введении показали, что наилучшей биодоступностью обладает композиция 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном в соотношении 1:10.

Таким образом, в результате проведенных исследований было установлено, что наиболее перспективным для дальнейших биологических испытаний оказался клатратный комплекс 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном с массовым соотношением 1:10.

Метаботропные пресинаптические рецепторы pH как потенциальная фармакологическая мишень для коррекции нейронального метаболизма

Федорович С. В., Дубовская Т. Г., Гриневич С. В.

Институт биофизики и клеточной инженерии НАНБ, Минск, Беларусь, fedorovich@ibp.org.by

Актуальность. Инсульт является самой распространенной причиной инвалидности и одной из основных причин смертности. Ранее предполагалось, что рецепторы глутамата могут быть фармакологической мишенью в случае данного заболевания, но клинические испытания ингибиторов этих белков окончилось провалом. В то же время установлено, что ишемия мозга сопровождается снижением pH, ведущим к гибели нейронов. Поэтому рецепторы для низких значений pH тоже могут рассматриваться в качестве перспективных фармакологических мишеней для лечения инсульта. Ранее мы показали, что умеренное экстраклеточное закисление (pH_o = 7.0), но не внутриклеточное закисление, ведет к снижению потенциала митохондрий в синаптосомах. Такая селективность по отношению к внешнему стимулу позволяет предположить наличие рецептора на плазматической мембране пресинаптических окончаний нейронов. Потенциально это могут быть чувствительные к кислоте ионные каналы (ASIC) или метаботропные рецепторы, например, недавно обнаруженный в мозге белок OGR1.

Цель. Целью работы было выяснение роли метаботропных рецепторов для низких значений pH (OGR1*)* в деполяризации внутрисинаптсомальных митохондрий при умеренном экстраклеточном закислении.

Материалы и методы. Объектом исследований были изолированные пресинаптические окончания нейронов, синаптосомы. Концентрация натрия в цитозоле синаптосом определялась с помощью флуоресцентного зонда Sodium Green. Мембранный потенциал митохондрий измерялся с помощью флуоресцентного зонда родамин-123. Концентрация кальция в цитозоле синаптосом определялась с помощью флуоресцентного зонда флуо-3. Захват кальция внутрисинаптосомальными митохондриями измерялся с помощью флуоресцентного зонда род-2.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе мы убедились, что снижение pH не ведет к увеличению входа натрия в синаптосомы. Наряду с показанным нами ранее отсутствием входа кальция, этот факт позволяет исключить вклад чувствительных к кислоте ионных каналов в деполяризацию внутрисинаптосомальных митохондрий. Далее, мы установили, что снижение мембранного потенциала митохондрий при умеренном закислении (pH 7.0) было чувствительно к ингибитору Ca^{2+}-АТФазы эндоплазматического ретикулума тапсигаргину, ингибитору фосфолипазы С U73122 и низким (10 мкМ) концентрациям Cu^{2+} и Zn^{2+}, которые способны блокировать OGR1. Умеренное экстраклеточное закисление приводит к увеличению концентрации кальция в цитозоле синаптосом и увеличению его захвата внутрисинаптосомальными митохондриями. Таким образом, наши эксперименты позволяют предложить следующую цепочку событий: связывание OGR1 с протонами ведет к активации G-белка и фосфолипазы С. Фосфолипаза С производит инозитолтрифосфат, который стимулирует освобо-

ждение кальция из эндоплазматического ретикулума. В дальнейшем избыток цитозольного кальция аккумулируется митохондриями, что может приводить к метаболическим нарушениям даже при относительно небольшом снижении экстраклеточного pH.

Выводы. Метаботропные пресинаптические рецепторы для низких значений pH (OGR1) являются перспективной фармакологической мишенью для лечения ишемии мозга.

Работа была поддержана Белорусским Республиканским Фондом Фундаментальных Исследований (грант Б17-006).

Аудиогенная эпилепсия — экспериментальная модель судорожного состояния

Федотова И. Б., Сурина Н. М., Полетаева И. И.

Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, lzglzg@yandex.ru

Актуальность. Диагностика и лечение эпилепсии человека остается актуальной задачей невропатологии и психиатрии, так как до сих пор значимая доля её случаев не поддается лечению существующими методами. Поэтому использование в качестве лабораторной модели животных с генетической предрасположенностью к развитию судорог и неинвазивным способом их провокации может быть наиболее перспективным. В 1947 г. Л. В. Крушинский и сотр. начали создание первой в мире линии крыс, предрасположенных к эпилептиформным судорожным припадкам в ответ на сильный звук, путем селекции из нечувствительных к звуку особей аутбредной популяции Вистар. Этот феномен известен как «аудиогенная» эпилепсия (АЭ). Впоследствии линия получила название «Крушинского-Молодкиной» (КМ), а в настоящее время поддерживается в инбредном состоянии. У крыс линии КМ в ответ на звук развивается «быстрый» или клонический» бег, а через 5 – 7 сек — интенсивные клонико-тонические судороги, окончание которых сопровождается каталепсией. Крыс линии КМ многократно использовали для оценки эффективности противосудорожных средств, а также препаратов, которые снижают (бромид) или усиливают (кофеин) общую возбудимость ЦНС. При введении крысам КМ антиконвульсантов (вальпроата, дифенина, фенобарбитала, карбамазепина, леветирацетама и ламотрижина) происходит четкое ослабление АЭ (иногда двухволновые реакции, снижение интенсивности судорог и увеличение латентного периода их развития). Некоторые антиоксиданты различного химического строения (фенозан, 3-оксипиридин, бутилокситолуол) также обнаружили протекторное действие на предрасположенность крыс КМ к АЭ.

Цель. В исследованиях проводили оценку эффективности введения подпороговых доз коразола крысам линии КМ и «0».

Материал и методы. В экспериментах использовали взрослых самцов крыс линии КМ, а также крыс новой, недавно селектированной линии «0» с отсутствием АЭ. Коразол (пентилентетразол, хемоконвульсант, использующийся для провокации эпилепсии) вводили в.бр. в дозе, не вызывающей судорог (25 – 40 мг/кг) у крыс других линий.

Результаты и их обсуждение. Введение коразола крысам сублинии «0» ($n = 8$) не вызвало судорог, однако экспозиция этих животных действию сильного звука (100 – 120 дБ) через 15 мин после инъекции привела к развитию у 50 % животных типичного высоко интенсивного АП, сходного с таковым линии КМ (припадок начинался с фазы двигательного возбуждения — «клонического бега», балл «1» по условной шкале, а его переход в тоническую стадию занимал всего 7 – 10 с). У крыс линии КМ ($n = 7$) введение той же (субконвульсивной) дозы коразола спровоцировало у 6 животных появление типичных «коразоловых» судорог (через 4 – 14 мин после введения). Они проявлялись в виде клонических судорог с переходом в генерализованный тонический припадок, наступавший через 7 – 22 с после начала клонических судорог. Интересно отметить, что у части животных судороги имели атипичный (для аудиогенного припадка) вид — в положении животных «на спине». После таких судорог у 2 животных наблюдали развитие каталепсии. У остальных крыс окончание припадка происходило с появлением тикообразных подергиваний конечностей (что характерно для коразолоых судорог), а также элементов «затяжного возбуждения» (которые были показательны для крыс КМ на ранних этапах селекции) с полной потерей позы. У единственной крысы линии КМ, у которой не было судорожного припадка в ответ на введение коразола, после действия звука произошел типичный АП с последующей выраженной постиктальной каталепсией. Таким образом, выявилась высокая судорожная готовность крыс не только к АП, но и к судорогам другого типа. И коразоловые судороги, и аудиогенные судорожные припадки у крыс КМ сопровождались изменением мышечного тонуса либо по каталептическому типу, либо с развитием полной мышечной атонии, что говорит об участии в развитии этой патологии дофаминергической системы.

Вывод. Поскольку судорожные припадки АЭ имеют четкую морфологическую основу, этот специфический тип рефлекторно вызванного судорожного состояния, представляет собой по-прежнему перспективную модель судорожных состояний человека, четкость фенотипического проявления АЭ у крыс линии КМ (высокие пенетрантность и экспрессивность этого признака) делают их ценным объектом для исследований эпилептогенеза.

При выполнении работы авторы руководствовались правилами Декларации ЕС 2010 (2010/63/EU). Работа частично поддержана РФФИ, грант № 15-04-01732, и темой «Нейробиологические основы поведения животных. Регистр. № НИОКТР АААА-А16-116021660055-1».

Митохондриальная пора как мишень действия лекарственных средств стероидной структуры с гормональным действием

Федотчева Т. А., Ржезников В. М., Шимановский Н. Л.

Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, tfedotcheva@mail.ru

Актуальность. Мишенями действия лекарственных средств помимо рецепторов, ионных каналов, ферментов, транспортных систем и генов может выступать митохондриальная пора (МТП, mitochondrial permeability transition pore) — главный участок, ответственный за инициацию апоптоза в клетке. Открытие поры индуцируется при увеличении концентрации ионов кальция, активных форм кислорода, снижении концентрации АТФ и т.д. Этот процесс приводит к выходу цитохрома С, активации каспаз и в конечном итоге к апоптозу. Известно, что специфически открытие поры ингибируют лишь несколько соединений — циклоспортин А, бонгкреат. Регуляторное действие (цитопротекторное действие) могут оказывать в условиях ишемии соли лития, убихинон, прапараты аденозина за счет ингибирования МТП. Эндогенными регуляторами МТП являются в том числе стероидные гормоны: эстрадиол, альдостерон, прогестерон. Есть данные об активирующем действии стероидных гормонов на открытие МТП. Однако, модификация струткуры стероида может вызывать противоположное действие.

Цель исследования. Изучить влияние нового лиганда рецепторов прогестерона, гестагена 17α-ацетокси-3β-бутаноилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-она (АМП-17) и препаратов сравнения — прогестерона и медроксипрогестерона ацетата (МПА) — на индукцию МТП.

Материалы и методы. Влияние гестагенов на индукцию МТП регистрировали по изменению мембранного потенциала и кальциевой емкости митохондрий печени крыс. Индукцию поры ионами Ca^{2+} определяли по падению мембранного потенциала в ответ на последовательные добавки ионов кальция.

Результаты. Данные показали, что синтетический гестаген АМП-17, содержащий бутаноилокси- группу при С3-углеродном атоме, действует на митохондрии в противоположном направлении, чем прогестерон и МПА. При окислении пирувата с малатом, АМП-17 снижает чувствительность митохондрий к ионам Ca^{2+}, повышая кальциевую емкость митохондрий более чем в 2 раза, в то время как прогестерон и МПА снижают кальциевую емкость, причем прогестерон более эффективно, чем МПА. При окислении сукцината в присутствии ротенона добавление гестагенов в концентрации 100 мкМ не приводит к таким изменениям в чувствительности МТП к ионам кальция. В этих условиях сохраняется цитопротекторный эффект АМП-17 (2-кратное увеличение Ca^{2+}-емкости), в то время как другие гестагены не влияют на открытие МТП.

Более того, АМП-17 (100 мкМ) восстанавливает мембранный потенциал митохондрий после открытия поры, действуя

подобно ингибиторам МТП циклоспорину и АДФ. Селективный ингибитор аденилаттранслоказы карбоксиатроктилазид (САТ) снимает протекторный эффект АМП-17, что указывает на общий сайт действия АДФ и АМП-17 на МТП.

Выводы. Отечественный гестаген АМП-17, имеющий в своей структуре эфирный остаток при С3, проявляет способность ингибировать открытие МТП. Ингибирование открытия митохондриальной поры может оказаться очень полезным в плане снижения кардиотоксичности ряда противоопухолевых средств, так как известно, что ингибиторы проницаемости мембран митохондрий обладают кардиопротекторным эффектом. Можно предположить, что АМП-17, ингибируя открытие МТП, может существенно снизить кардиотоксичность цитостатиков, связанную с инициацией апоптоза. Целесообразно совместное применение доксорубицина с АМП-17.

Изучение некоторых фармакологических свойств винограда культурного листьев красных экстракта сухого

Ферубко Е. В., Лупанова И. А., Колхир В. К., Курманова Е. Н., Дул В. Н., Даргаева Т. Д., Трумпе Т. Е., Панина М. И., Мизина П. Г., Сидельников Н. И.

ФГБНУ ВИЛАР, Москва, eferubko@yandex.ru

Актуальность. Разработка новых эффективных и безопасных препаратов для лечения хронической венозной недостаточности является актуальной задачей современной фармакологии. В настоящее время популярны растительные лекарственные средства для лечения подобных заболеваний. Для расширения ассортимента отечественных лекарственных препаратов в ФГБНУ ВИЛАР был разработан и стандартизирован экстракт из красных листьев винограда культурного (*Vitis Vinifera* L.), содержащий сумму фенольных соединений — 7,94 % в пересчете на рутин.

Цель. Изучение фармакологических свойств винограда культурного листьев красных экстракта сухого (ВКЛКЭС).

Методы. Изучение биологической активности ВКЛКЭС в условиях опытов *in vitro* проводили с применением специфических ферментных биотест — систем в сравнении с лекарственным препаратом «Антистакс»; активность экстракта оценивали по влиянию на скорость реакций, катализируемых ферментами глутатионредуктазой и каталазой. Изучение влияния экстракта на функциональную активность тромбоцитов проводили в условиях АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов. Противовоспалительную, капилляроукрепляющую и анальгетическую активность ВКЛКЭС исследовали на белых нелинейных мышах и белых нелинейных крысах. ВКЛКЭС изучали в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг в сравнении с лекарственным препаратом «Антистакс» в дозе 100 мг/кг. Изучение влияния экстракта на течение острой экссудативной фазы воспаления проводили на модели 2 % формалинового отёка лап мышей. Влияние ВКЛКЭС на течение экспериментального перитонита изучали на модели внутрибрюшинного введения 0,2 % раствора азотнокислого серебра. Также изучали влияние экстракта на проницаемость сосудов кожи животных, критерием сосудистой проницаемости капилляров служила интенсивность окрашивания в очаге воспаления по сравнению с контролем. Для изучения действия ВКЛКЭС на порог болевой чувствительности мышей использовали модель патологической боли — специфическую химическую болевую реакцию «корчи».

Результаты. Изучение биологической активности ВКЛКЭС в условиях опытов *in vitro* с применением специфических ферментных биотест — систем показало, что экстракт обладает антиоксидантными и венотонизирующими свойствами. Также ВКЛКЭС проявляет достоверную антиагрегационную активность в условиях опытов *in vitro*. Экстракт влияет на течение острого экссудативного воспаления, он ингибирует развитие отека по сравнению с контролем на 20 %, немного уступая по активности препарату сравнения «Антистаксу». В условиях модели экспериментального перитонита, ВКЛКЭС проявляет выраженный дозозависимый антиэкссудативный эффект, достоверно подавляя в дозе 100 мг/кг образование экссудата в брюшной полости на 33 %, а «Антистакс» — на 13 %, по сравнению с контрольной группой животных. Оценка капилляроукрепляющей активности ВКЛКЭС показала, что экстракт укрепляет стенки кожных сосудов, тормозит выход трепановой сини в 1,2 раза, по сравнению с контролем. Также ВКЛКЭС достоверно уменьшает количество «корчей» на химический раздражитель, проявляя дозозависимый анальгетический эффект по сравнению с контрольной группой. Коэффициент анальгезии экстракта в дозе 100 мг/кг составляет 67 %.

Выводы. Винограда культурного листьев красных экстракта сухой в дозе 100 мг/кг обладает широким спектром фармакологической активности и является перспективным для разработки отечественных лекарственных препаратов для профилактики и лечения заболеваний, сопровождающихся сосудистыми нарушениями.

Разработка нового вазопрессорного средства лечения гипотонических расстройств на основе ингибитора синтаз оксида азота

Филимонова М. В., Шевченко Л. И., Макарчук В. М., Чеснакова Е. А., Шевчук А. С., Филимонов А. С.

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Калужская обл., Обнинск; mari fil@mail.ru

Существующие вазопрессорные средства, применяемые в лечении острых и хронических гипотоний, в силу особенностей действия, далеко не всегда отвечают клиническим требованиям, особенно на догоспитальном этапе лечения. Так, по данным ВМА им. С. М. Кирова МО РФ до 35 % потерь личного состава в Афганистане были обусловлены неэффективностью догоспитальной помощи при ранениях и развитием тяжёлых форм геморрагического шока. Кроме того, крайне сложной проблемой остаётся лечение сосудистых дисфункций, резистентных к действию существующих вазопрессоров. Эти обстоятельства диктует необходимость разработки новых вазопрессорных лекарственных средств, способных эффективно поддерживать стабильный целевой уровень АД и способствовать сохранению жизни пациентов.

Нами синтезировано и фармакологически исследовано производное изотиомочевины Т1059 (1-циклогексанкарбонил-2-этилизотиомочевины гидробромид), которое является водорастворимым, умеренно токсичным соединением ($ЛД_{16}$, $ЛД_{50}$ в/б — 274, 380 мг/кг), способным к конкурентному ингибированию активности синтаз оксида азота со значительной селективностью к eNOS и iNOS ($ИК_{50}$ для nNOS, iNOS, eNOS — 60,3, 1,8, 3,2 мкмоль), и при однократном в/б введении нормотензивным животным в дозе 10 мг/кг оказывает длительное (не менее 90 минут) сосудосуживающее действие, сопровождающееся умеренной брадикардией.

Проведены детальные исследования вазопрессорных свойств соединения Т1059 на моделях различных гипотонических расстройств: острого тяжёлого геморрагического шока у крыс и геморрагической гипотонии средней тяжести у собак, острого эндотоксемического шока у крыс и собак, острой гипотонии при ганглиоблокаде у крыс, рефрактерной гипотонии при эндотоксемии у крыс.

В модельных экспериментах, воспроизводящих острый тяжёлый геморрагический шок, острый эндотоксемический шок и ганглиолитическую гипотонию, показано, что Т1059 при однократном введении в нетоксических дозах (в/б, 10 мг/кг, 1/27 $ЛД_{16}$) оказывает выраженное гипертензивное действие, превосходящее по длительности в 6 – 7 раз эффект фенилэфрина. Сосудосуживающее действие соединения Т1059 развивалось и на модели вазоплегии, резистентной к α_1-адреномиметикам, но в этом случае гипертензивный эффект был менее продолжительным. Полученные результаты стали основанием для доклинического фармакологического изучения соединения Т1059 с целью создания нового отечественного лекарственного средства, обладающего противошоковой активностью.

К настоящему времени завершен II этап доклинических исследований, проводимых в рамках ГК № 14.N08.11.0078 Министерства образования и науки Российской Федерации. Разработана готовая лекарственная форма. Подтверждена её эффек-

тивность на мелких и крупных лабораторных животных при внутривенном и внутримышечном способах применения.

Фармакотерапия зависимости от табака: современное состояние и перспективы

Филиппова О. В.

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, ffiona@mail.ru

Курение табака — ведущая в мире предотвратимая причина болезни и смерти. Для лечения никотиновой зависимости фармакотерапию использует каждый пятый из тех (20,1 %), кто предпринимает попытки бросить курить.

Никотиновая зависимость большей частью связана с высвобождением дофамина в головном мозге. Активация мезолимбической допаминовой системы, ответственной за ощущение удовольствия при курении, происходит при стимуляции α4β2 Н-холинорецепторов, на долю которых приходится более 80 % высокоаффинных центров связывания никотина в мозге. Возможными направлениями терапии для облегчения отказа от табака является применение веществ, стимулирующих α4β2 Н-холинорецепторы, а также использование антидепрессантов, ингибирующих обратный захват дофамина.

Наиболее изученным и активно применяемым в лечении никотиновой зависимости антидепрессантом является бупропион, зарегистрированный в России как средство для лечения депрессий. Его эффективность при отказе от курения уступает веществам, действующим на никотиновые рецепторы.

Широко используется никотинзаместительная терапия (НЗТ) — препараты никотина, к которым относятся содержащие никотин трансдермальные пластыри, жевательные резинки, ингаляторы, спреи для носа и ротовой полости, капли, таблетки, леденцы. Наилучшие результаты применения НЗТ отмечены у лиц с невысокой интенсивностью курения (до 10 – 15 сигарет в сутки). Более эффективно использовать комбинацию разных форм НЗТ. При применении НЗТ возможны побочные эффекты, связанные с действием никотина, симптомы раздражения в месте введения препарата, а также развитие зависимости от никотинсодержащей жевательной резинки, поэтому не рекомендуется использовать этот вид лечения более 6 месяцев. Кроме того, НЗТ устраняет только проявления физической зависимости. Если на фоне приема никотинсодержащих препаратов пациент будет продолжать курить, возможна передозировка никотина и развитие отравления.

Другим направлением фармакотерапии является использование частичных агонистов никотиновых рецепторов, к которым относятся цитизин и варениклин. В отличие от НЗТ частичные агонисты помогают бороться не только с физической, но и с психологической зависимостью от табака.

Несмотря на значительное сходство фармакологических эффектов цитизина и варениклина, имеются существенные различия между этими лекарственными средствами. Аффинитет вариниклина к α4β2 рецепторам примерно в три раза больше, чем у цитизина, и в 16 раз больше, чем у никотина. Кроме того, существует две формы рецепторов α4β2: HS и LS. Относительно LS-формы у цитизина и варениклина эффекты *in vitro* были схожими, относительно HS формы α4β2 nAChR агонизм варениклина был выражен значительно сильнее.

Нейрофармакологические механизмы обславливают различия в эффектах варениклина и цитизина на поведение, которые обнаруживаются в экспериментальных исследованиях. С другой стороны, результаты метаанализов показывают, что как цитизин, так и варениклин демонстрируют высокую активность как средства лечения табакокурения в реальной практике.

Перспективным направлением фармакотерапии является создание новых соединений, относящихся к классу частичных агонистов никотиновых рецепторов, а также разработка персонализированных подходов к назначению варениклина и цитизина.

Фармакологическая активность фурокумаринов, выделенных из клеточной культуры болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L.)

[1,2]Филонова М. В., [3]Федорова Ю. С., [3]Береговых Г. В., [1,2]Чурин А. А.

[1]*НИ Томский государственный университет, Томск;*
[2]*НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск;*
[3]*Кемеровский Государственный Медицинский Университет, Кемерово, Maria-Caurus7@yandex.ru*

В настоящее время растения остаются уникальным источником веществ, обладающих разнообразными видами фармакологической активности, несмотря на современные возможности химического синтеза при разработке лекарственных средств. Клеточная культура является составной частью ресурсосберегающих технологий и позволяет рационально использовать лекарственное сырье, что важно для повышения эффективности фитохимического производства.

К числу перспективных видов лекарственного растительного сырья относится болиголов пятнистый (*Conium maculatum* L., сем. *Apiaceae*), который богат различными группами биологически активных веществ (БАВ), в частности и фурокумаринами. Выделение фурокумаринов из растительного сырья представляет собой сложную задачу из-за присутствия близких по свойствам соединений — кумаринов и их производных, а также значительных количеств эфирных и жирных масел, сахаров, стеринов и других сопутствующих веществ.

На базе НИ ТГУ была получена каллусная культура болиголова пятнистого, характеризующаяся высокими показателями продуктивности и жизнеспособности, проведены исследования по изучению состава БАВ.

Целью данной работы являлось выделение и идентификация биологически активных веществ — фурокумаринов из каллусной культуры болиголова пятнистого.

Материалы и методы. Выделение фурокумаринов из каллусной культуры осуществляли обработкой сырья 70 % водно-ацетоновым раствором в щелочной среде после предварительного обезжиривания петролейным эфиром.

Разделение фурокумаринов проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах «Сорбифилл» (ЗАО Сорбполимер, г. Краснодар). В качестве образцов сравнения использовали стандартные вещества фурокумаринов: бергаптен, ксантоксин, изопимпинеллин, а также модельную смесь на их основе (1:1:1). Идентификацию проводили по результатам хроматографической подвижности и цветовым оттенкам флуоресценции выделенных веществ до и после обработки реактивами, сравнивая с модельной смесью и стандартными образцами фурокумаринов.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования были выделены и идентифицированы фурокумарины из каллусной культуры болиголова пятнистого. По данным ТСХ величина Rf и цветовые оттенки флуоресценции выделенных веществ до и после обработки реактивами полностью совпадали с величиной Rf и цветовыми оттенками флуоресценции веществ модельной смеси и стандартными образцами фурокумаринов: для изопимпинелина — 0,42, бергаптена — 0,55, ксантотоксина — 0,85.

Обнаруженные в культуре болиголова пятнистого фурокумарины — бергаптен, ксантотоксин и изопимпинеллин проявляют широкий спектр биологической активности. Так было показано, что эти соединения обладают противоопухолевой (Sumiyoshi M., 2014; Zagaja, et al., 2015), противосудорожной (Luszczki, et al., 2010), фотосенсибилизирующей (Иманлы Г. А, 2015), противовоспалительной (Robertson, et al., 2016), противомикробной (Benkiki, et al., 2002) и противогрибковой (Al-Barwani and Eltayeb, 2004) активностью.

Выводы. Таким образом, полученные из каллусной культуры фурокумарины обладают широким спектром фармакологической активности, что представляет интерес для дальнейшего изучения.

Применение обогащенной тромбоцитами плазмы на ранних стадиях лечения химиоиндуцированной алопеции

Фуфлыгина М. Н.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, mari.fuflygina@mail.ru

Актуальность. 47 % пациентов, принимающих противоопухолевые препараты, воспринимают потерю волос, как самое трагичное событие терапии. Для профилактики выпадения волос в настоящее время применяются охлаждение кожи скальпа до 22 °С, иммуномодуляторы, радиопротекторы, что не всегда дает хороший клинический результат. В доступной литературе нет данных о лечении химиоиндуцированной алопеции обогащенной тромбоцитами плазмы, несмотря на то, что данный вид терапии включен в официальные рекомендации по лечению некоторых видов алопеции.

Цель исследования: определить эффективность терапии обогащенной тромбоцитами плазмы на ранних стадиях лечения химиоиндуцированной алопеции.

Материалы и методы. Для экспериментов использовались 45 крыс обоего пола породы Wistar, массой 180 – 220 г. Животных помещали в стандартные клетки со свободным доступом к пище и воде. Животных произвольно разделяли на 3 группы по 15 особей в каждой. Группа I: (контроль). Группа II: вводился циклофосфамид (Эндоксан) (Baxter, Германия) (per os 125 мг/кг) (отрицательный контроль). Группа III: вводился циклофосфамид (Эндоксан) (Baxter, Германия) (per os 125 мг/кг), внутрикожно вводилась обогащенная тромбоцитами плазма (пробирки Plasmolifting, Россия). На первом этапе производилось моделирование химиоиндуцированной алопеции. Циклофосфамид является одним из наиболее часто используемых противоопухолевых препаратов, вызывающих стойкую анагеновую алопецию. У животных всех групп была произведена депиляция правой задней лапки депиляционным кремом с экспозицией 15 минут. На 9 день после депиляции (стадия анагена VI) всем крысам опытной группы и группе негативного контроля вводили циклофосфамид (Эндоксан) перорально однократно. Через 10 дней после введения циклофосфамида проводилось лечение алопеции опытной группе. Забор крови производился у донора-добровольца в специальные пробирки Plasmolifting и центрифугировалась по технологии Plasmolifting. Плазма, обогащенная тромбоцитами, вводилась внутрикожно по 0,1 мл на вкол с интервалом 0,5 – 0,7 см в шахматном порядке № 4 с интервалом 7 дней. Для диагностики использовался метод обзорных фотографий и трихограмму на 10 сутки и на 31 сутки после введения эндоксана. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрических критериев Вилкоксона и Манна – Уитни.

Результаты исследования. На 10 сутки введения циклофосфамида количество волосков в стадии анагена достоверно уменьшилось в 2 раза в опытной группе и группе негативного контроля по сравнению с группой контроля, которой препарат не вводился. При лечении химиоиндуцированной алопеции обогащенной тромбоцитами плазмой анализ обзорных фотографий до и после лечения показал, что визуально наблюдаются увеличение количества волосиков и плотности шерстяного покрова по сравнению с группой негативного контроля. При моделировании химиоиндуцированной алопеции у крыс на 10 сутки после введения циклофосфамида (до проведения терапии) процентное соотношение волосков в фазе анагена в опытной группе статистически не отличается от группы негативного контроля. После проведения терапии алопеции на 31 сутки от введения циклофосфамида в группе негативного контроля показатель волосиков, находящихся в фазе анагена достоверно не меняется. Группе, которой вводили обогащенную тромбоцитами плазму показатель анагена повысился по сравнению с показателем до лечения на 14 % ($p < 0,05$) и на 16 % ($p < 0,01$) по сравнению с группой негативного контроля.

Выводы. 1. Обогащенная тромбоцитами плазма показала свою эффективность на ранних стадиях лечения химиоиндуцированной алопеции по достоверному увеличению процента волос, находящихся в стадии роста (анагена). 2. Введение плазмы обогащенной тромбоцитами визуально увеличивает плотности шерстяного покрова по сравнению с группой негативного контроля, что в перспективе может обеспечить более быстрое восстановления волос у больных онкозаболеваниями после проведения химиотерапии.

Оценка действия лекарственных средств в реальном времени

Харина В. И.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, vista.vrn@mail.ru

Для индивидуализации лечения больных необходим контроль действия лекарственных средств в режиме реального времени. Обычно с этой целью регистрируют изменения структуры и функций тканей и органов. Постоянство последних поддерживается системой регуляторных процессов, оценить которые позволяет акупунктурная диагностика. Так, на основе изменения параметров биологически активных точек (БАТ) возможно судить о функции канала, связанного с состоянием внутренних органов, что и было нами реализовано.

Цель: установить возможность использования ежесекундной регистрации разности температур между биологически активной точкой и интактной зоной кожи для оценки регуляторных изменений при действии лекарственных средств.

Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на кроликах породы Шиншилла. Ежесекундная регистрация разности температур (ΔT) между БАТ и интактной зоной кожи проводилась с помощью автономного регистратора разности температур. Изменения ΔT БАТ регистрировались ежесекундно в течение 2 минут и оценивались по 16 показателям.

В эксперименте оценивалось действие милдроната в условиях патологического процесса (доксорубициновая кардиомиопатия). Кардиомиопатию (КМП) моделировали фармакологическим путем — в/в введением доксорубицина 1 раз в неделю, из расчета 2 мг на 1 кг, четырехкратно. Далее животные были разделены на 2 группы: 1-я группа — опытная, животным в/м в течение 14 дней вводили милдронат, в дозе 15 мг на 1 кг. 2-я группа — контрольная, животным вводили воду для инъекций, в эквивалентной милдронату дозе. Регистрацию разности температур проводили до развития КМП, на 1-е сутки после введения последней дозы доксорубицина, 7 и 14 сутки с начала лечения. Морфологическое исследование проводилось у всех животных на 14 сутки (фрагменты левого желудочка сердца). Полученные срезы окрашивали по методу ГОФП.

Результаты исследования. У животных на 1-е сутки после введения последней дозы доксорубицина установлено угнетение функции меридиана: снижение на 21 % и более ($p < 0,05$) 1, 2, 3, 4, 7 и 16 показателей, характеризующих ослабление регуляторных процессов. Морфологическое исследование показало достаточно серьезную степень ишемических и метаболических нарушений в миокарде при моделировании КМП. Об этом свидетельствовало большое количество кардиомиоцитов с фуксинофильным субстратом в цитоплазме, диффузно распространявшемся на все структурные элементы кардиомиоцитов.

На 7 сутки лечения КМП милдронатом были увеличены на 25 % и более ($p < 0,05$) следующие показатели: 1, 2, 3, 6, 7 и 16. В контрольной группе напротив отмечалась динамика к дальнейшему снижению значений аналогичных показателей ΔT БАТ на 20 % ($p < 0,05$) и более. На 14 сутки лечения КМП, на фоне введения милдроната, значения большинства показателей ΔT БАТ приблизились к исходному уровню, соответствующему здоровым животным. В контрольной группе животных показатели ΔТ БАТ были все еще ниже исходных. Показатели 3 и 7 достоверно снижались на 18 и 32 % соответственно. Морфологическая картина миокарда кроликов с КМП, получавших в течение 14 дней воду для инъекций не значительно отличалась от таковой при развитии КМП. Опытная группа демонстрировала наименее выраженные изменения в ткани миокарда, по сравнению с контрольной группой. Так, кардиомиоциты с признаками фуксинофилии встречались значительно реже. Располагались без видимой упорядоченности на всем протяжении миокарда.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности определения с помощью динамической термометрии БАТ лечебного действия препарата, что подтверждается морфологическим исследованием.

Фармакоэкономические детерминанты качества лекарственной терапии

Хафизьянова Р. Х., Алеева Г. Н., Бурыкин И. М.

Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, rofija kh@mail.ru

Актуальность. С переходом на рыночные отношения государственное планирование объемов производства и цен на лекарственные препараты уступило место рыночному регулированию на основе закона спроса и предложения. При этом отмечены рост затрат и снижение доступности лекарственного обеспечения.

Цель. Оценить эффективность использования финансовых ресурсов здравоохранения на фармакотерапию артериальной гипертензии и стенокардии и выявить фармакоэкономические детерминанты.

Материалы и методы. Фармакоэкономический анализ проводился и использованием метода стоимость болезни (cost of illness) с учетом прямых затрат здравоохранения на оказание медицинской помощи пациентам, в том числе затраты на фармакотерапию на амбулаторном и стационарном этапах. Для оценки стоимости фармакотерапии использовались показатели цен по данным Государственного реестра цен на лекарственные препараты (ЛП) и открытых источников (www.pharm-index.ru).

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали приоритетные направления снижения финансовых потерь при сердечно-сосудистых заболеваниях. Доля затрат на фармакотерапию в общей структуре затрат составили 71,8 % (стенокардия) и 89,9 % (артериальная гипертензия).

Выявлена дисперсия цен на лекарственные препараты, что свидетельствует о неполноценности механизма сдерживания затрат. В условиях широкой вариабельности цен на ЛП и отсутствия у аптечных организаций стимула к закупкам дешевых торговых наименований низкая цена для пациентов не гарантирована. Проведенный анализ чувствительности фармакоэкономической модели показал, что за счет покупки ЛП по минимальным ценам можно снизить затраты на лечение артериальной гипертензии в 2,5 раза и 1,9 раза при лечении стенокардии. Нами выявлено, что оценка стоимости болезни на основе стандартов отличается от фактических затрат. Соответственно, методология оценки затрат должна базироваться на использовании фармакоэкономических и фармакоэпидеомиологических методов. Данные настоящего исследования выявили, что 10 – 20 % затрат на фармакотерапию приходится на ЛП рекомендованные с позиции доказательной медицины и включённые в российские клинические рекомендации, но не вошедшие в список жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Соответственно, поскольку такие ЛП выведены из ценового контроля пациенту несут дополнительные личные расходы. Выявлена низкая частота использования фиксированных комбинаций ЛП, которые позволяют повысить комплаенс и эффективность фармакотерапии. Фиксированные комбинации не входят в ЖНВЛП, что, по нашему мнению, снижает доступность и повышает их стоимость. Мы полагаем, что все фиксированные комбинации должны войти в состав перечня ЖНВЛП для повышения доступности их для пациентов.

Выводы. Полученные факты свидетельствуют о необходимости пересмотра лекарственной политики с позиции повышения доступности и рационализации фармакотерапии для снижения финансового бремени артериальной гипертензии и стенокардии для населения. Повышение рациональности фармакотерапии будет способствовать повышению эффективности использования финансовых средств здравоохранения. Полученные данные обосновывают целесообразность формирования национальной системы лекарственного страхования, внедрение индикативной системы оценки качества фармакотерапии, сдерживание роста цен на ЛП и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Морфологический анализ проявлений кардиопротекторной активности α, β-адреноблокатора карведилола при регенераторно-пластической сердечной недостаточности у крыс

Хлопонин Д. П., Кротова Ю. Н., Хлопонин П. А., Макляков Ю. С., Ганцгорн Е. В.

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, rostgmu-fois@yandex.ru

Актуальность. Доксорубицин (Д) и антрациклиновые антибиотики в целом — одни из наиболее эффективных противоопухолевых средств. Однако, их применение сопряжено с серьезными нежелательными эффектами, в ряду которых выделяется Д-индуцированная кардиотоксичность, обусловливающая развитие тяжелейшей кардиомиопатии и фармакорезистентной сердечной недостаточности (СН).

Цель исследования заключалась в изучении основных ультраструктурных проявлений ранее продемонстрированного нами кардиопротекторного влияния гибридного адреноблокатора (АБ) карведилола (К) на миокард крыс с экспериментальной Д-индуцированной регенераторно-пластической СН.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 36 крысах-самцах линии Wistar массой 200 – 250 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария и разделенных на 4 группы. Регенераторно-пластическую СН у животных моделировали в соответствии с общепринятым протоколом путем дробного (6-кратного) в течение 2 недель введения доксорубицина (Д; «Лэнс-Фарм», Россия) в курсовой дозе 15 мг/кг внутрибрюшинно (группа А, $n = 12$). Животные, служившие в качестве контроля I уровня ($К_0$-группа, $n = 6$), вместо Д в аналогичном режиме и в сравнимом объеме получали физиологический раствор (ФР). Опытная группа К ($n = 12$) параллельно с Д (вводившимся в курсовой дозе и режиме, аналогичных группе А) в течение всего срока наблюдения (10 недель) ежедневно получала К («Акрихин», Россия) в суточной дозе 10 мг/кг per os. В группе контроля II уровня ($К_к$; $n = 6$) Д крысам не вводился и они получали только К в дозе и режиме, аналогичных группе К. Забор ткани миокарда и ее обработку проводили согласно общепринятым протоколам 1, 2, 3, 6 и 8 недель спустя после окончания курса введения Д/ФР. Для просмотра использовали электронный микроскоп Tecnai G2 Spirit Bio TWIN с системой видеосъемки Tecnai Plate Camera System и цифровой видеокамерой SIS Mega View III.

Результаты и их обсуждение. Электронномикроскопический анализ как вентрикулярной, так и атриальной сердечной мышечной ткани крыс, которым вводился К, свидетельствуют о его бесспорно благоприятном эффекте на структуру поврежденных на фоне Д кардиальных миоцитов (КМЦ). К основным морфологическим проявлениям действия К (подобно уже описанным эффектам β-АБ небиволола) на деструктивно измененный под влиянием Д миокард крыс спустя 8 – 10 недель эксперимента, по нашим наблюдениям, прежде всего, следует отнести значительное снижение гетероморфности образующих их КМЦ, активацию процессов внутриклеточной регенерации КМЦ, уменьшение внутриклеточного и интерстициального отека миокарда, наличие отсроченных признаков апоптотической гибели в эндотелии, перицитах и гладких миоцитах сосудов микроциркуляторного русла, торможение процесса склерозирования интрамиокардиальной стромы; де- и редифференцировку эндотелиоцитов и перицитов некоторых кровеносных капилляров.

Стоит отметить, что в сравнении с контролем на фоне введения К в относительно бедной органеллами перинуклеарной саркоплазме среди сети её микрофиламентов наряду с многочисленными осмиофильными предсердными гранулами (в предсердных миоцитах), единичными митохондриями и мелкими диктиосомами аппарата Гольджи мы нередко обнаруживали лизосомы и аутофагосомы. Последние часто достигали очень больших размеров, имели разнородную структуру и интерпретировались нами как проявления различных стадий аутофагии.

Выводы. Таким образом, результаты электронно-микроскопического анализа на модели Д-индуцированной СН у крыс продемонстрировали наличие у К кардиопротекторного эффекта, опосредованного способностью этого АБ ослаблять выраженность внутри- и внеклеточного ремоделирования в миокарде, о чем свидетельствуют стабилизация и тенденция к норма-

лизации ультраструктуры основных компартментов КМЦ, активация внутриклеточных регенераторных процессов, торможение отека и фиброза, а также подавление апоптоза и активация — аутофагии в КМЦ. Этот эффект, по-видимому, во многом и обусловливает эффективность применения К при лечении хронической СН и может быть востребован при фармакотерапии и профилактике ее регенераторно-пластической формы.

Структурно-ультраструктурный анализ нейропротекторной активности ноотропов и их комбинаций с мелаксеном при экспериментальной ишемии головного мозга у крыс

Хлопонин Д. П., Ганцгорн Е. В., Хлопонин П. А., Саенко Н. Ю.

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, rostgmu-fois@yandex.ru

Полноценный анализ патологических изменений в органах и тканях лабораторных животных, подвергшихся воздействию различных аверсивных факторов, в том числе гипоксически-ишемической природы, а также детальная и объективная оценка нейропротекторной активности лекарственных препаратов (ЛП) неосуществимы без проведения комплексного структурно-ультраструктурного морфологического анализа.

Основная цель исследования заключалась в изучении посредством световой и электронной микроскопии эффектов пирацетама, винпоцетина, мелатонин-содержащего ЛП мелаксена и их комбинаций на модели ишемии головного мозга (ИГМ) у крыс.

Исследование проводилось на 21 крысе-самце массой 250 – 300 г. За 14 дней до моделирования ИГМ животные были разделены на 2 группы контроля (ложнооперированные и подвергшиеся ИГМ (группа ИШ)), получавшие физ. раствор в дозе 0,2 мл/сут в/б, и 5 опытных групп, которым производилась ИГМ путем двухсторонней окклюзии общих сонных артерий (ОСА) по окончании 2-х недельного курса введения изучаемых ЛП: мелаксена в дозе 0,25 мг/кг/сут в/б; пирацетама в дозе 300 мг/кг/сут в/б и винпоцетина в дозе 5 мг/кг/сут в/б, а также их комбинаций с мелаксеном. Сутки спустя после ИГМ выжившие крысы подвергались эвтаназии, и осуществлялся забор материала для морфологического исследования.

При морфологическом анализе микро- и ультраструктуры ГМ подвергшихся ишемии крыс было установлено, что степень повреждения клеток была максимальной у животных группы ИШ. Применявшиеся в эксперименте ЛП в той или иной мере продемонстрировали свое нейропротекторное действие, что проявлялось в уменьшении количества ишемически-гомогенизированных пирамидных нейроцитов в лобной коре и гиппокампе по сравнению с группой ИШ. Наименьшая степень повреждения ткани после ИГМ отмечалась у животных группы винпоцетин + мелаксен. Свидетельством тому была не только сохранность структурных характеристик тканевых элементов головного мозга, но и выраженное снижение гетероморфности нейронов (изменение выраженности гиперхроматоза их ядер и цитолиза) с сопутствующей стимуляцией их функциональной активности, увеличением количества и/или объема ядрышек, улучшение кровоснабжения ГМ за счет увеличения количества функционирующих тонкостенных сосудов и улучшения гемореологии.

На основании результатов проведенного морфометрического анализа в группе винпоцетин + мелаксен можно было достоверно констатировать соответствующее норме соотношение между основными клеточными элементами нервной ткани — нейро- и глиоцитами — ключевого интегративного показателя, характеризующего тип структурно-функциональных взаимоотношений в ЦНС.

Результаты комплекса проведенных морфологических методов исследования (светооптический, ультрамикроскопический, морфометрический анализ) позволяют верифицировать наличие у изучавшихся ЛП на модели церебральной ишемии, вызванной необратимой двухсторонней перевязкой ОСА у крыс, различной степени выраженности нейропротекторной активности, наиболее всего проявляющейся у комбинации винпоцетина с мелатонин-содержащим ЛП мелаксеном.

Влияние различных вариантов генотипа аллельного гена SLCO1B1*5 на развитие плейотропных эффектов, безопасность применения аторвастатина

[1]Хохлов А. А., [2]Сычев Д. А.

[1]*Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, aleks.khokhlov6777@gmail.com;*

[2]*Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, dimasychev@mail.ru*

Актуальность. Роль влияния полиморфизма гена SLCO1B1 на безопасность применения статинов достаточно изучена, но роль данного гена в развитии плейотропных эффектов статинов остаётся не выясненной. Понятие «плейотропности» предполагает влияние препарата на несколько мишеней, запускающее различные биохимические процессы в организме. Аторвастатин, является одним из самых распространённых препаратов для лечения гиперхолестеринемии, дополнительные эффекты которого могут положительно повлиять на состояние пациента.

Цель. У пациентов, принимающих аторвастатин, определить частоту встречаемости полиморфизма гена SLCO1B1*5. Выявить влияние различных вариантов генотипа на развитие плейотропных эффектов, безопасность применения аторвастатина.

Материалы и методы. В исследование включено 62 пациентов в возрасте 65,28 ± 1,36 лет (24 мужчины, 38 женщин), принимающих аторвастатин. Средняя суточная доза применения аторвастатина составила 20,5 ± 5,03 мг. Все исследуемые были генотипированы по аллельному варианту SLCO1B1*5 (c.521T>C, rs4149056). Определены концентрации в плазме крови маркёров плейотропных эффектов статинов: С-реактивный белок (СРБ), фактор фон Виллебранда (ФФВ), интерлейкин 6; маркёров безопасного применения аторвастатина: креатининфосфокиназа (КФК), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ). Проведена оценка показателей кистевой динамометрии. Все пациенты разделены на две группы, согласно вариантам генотипа аллельного гена SLCO1B1*5. Пациенты, имеющие «дикий» вариант генотипа были объединены в группу ТТ (36 человек); пациенты с наличием С аллели, объединены в группу ТС (26 человек). Выполнена сравнительная оценка всех анализируемых показателей безопасности и эффективности применения статина.

Результаты и их обсуждение. Установлено, вариантом генотипа SLCO1B1*5 ТТ обладают 36 (50 %) пациентов, ТС — 24 (39 %), СС — 2 (0,3 %). Средние значения биохимических показателей у пациентов с генотипом ТТ: КФК — 108,31 ± 10,43 (Ед/л), АСТ — 23,86 ± 2,37 (Ед/л), АЛТ — 28,64 ± 2,84 (Ед/л). У пациентов с генотипом ТС и СС: КФК — 96,20 ± 6,26 (Ед/л), АСТ — 18,60 ± 1,82 (Ед/л), АЛТ — 25,82 ± 2,75 (Ед/л). В обеих исследуемых группах показатели находились в пределах референтных значений лаборатории, достоверных отличий не было. Показатели кистевой динамометрии для пациентов с генотипом ТТ: правая рука — 26,72 ± 1,56, левая рука — 24,61 ± 1,46. С генотипом ТС и СС: правая рука — 25,92 ± 2,30, левая рука — 22,69 ± 2,11. Средние показатели на правой и левой руках были сопоставимы в обеих группах. Средние значения маркёров плейотропных эффектов у пациентов с генотипом ТТ: СРБ — 4,98 ± 0,85 мг/л, фактор, ФФВ — 1,92 ± 0,16 МЕ/мл, интерлейкин 6 – 4,85 ± 1,45 пг/мл. С генотипом ТС и СС: СРБ — 5,52 ± 2,11 мг/л, фактор, ФФВ — 2,12 ± 0,36 МЕ/мл, интерлейкин 6 – 1,67 ± 0,26 пг/мл. Средние показатели СРБ и ФФВ превосходили верхние границы нормы в группе ТС, однако отличия недостоверны. Средние значения интерлейкина 6 значительно выше в группе ТТ, отличия по данному показателю достоверны между группами ($p < 0,05$).

Выводы. Носительство генотипов по аллельному варианту SLCO1B1*5 не влияет на маркеры безопасности (КФК, АЛТ, АСТ, данные динамометрии) применения аторвастатина, применяемого в средней суточной дозировке 20,5 ± 5,03 мг. Генотип ТС по аллельному варианту SLCO1B1*5 ассоциирован с увеличением противовоспалительного (плейотропного) эффекта аторвастатина: уровень интерлейкина 6 был в 2,9 раза ниже у пациентов с генотипами СС и СТ по сравнению с генотипом ТТ.

Инсулинотерапия и сердечно-сосудистые осложнения

Хохлов А. Л.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, al460935@yandex.ru

Актуальность. Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа часто имеют сопутствующие заболевания, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Интенсивный гликемический контроль достижим при терапии инсулином. Интенсифицированная инсулинотерапия (ИТ) может также увеличивать побочные эффекты, такие как увеличение веса и гипогликемия. Существенные предположения о про-и антиатерогенных эффектах инсулина все еще обсуждаются.

Цель. Провести анализ взаимосвязи между использованием инсулина и сердечно-сосудистым риском на основе обзора фундаментальных исследований, эпидемиологических данных и данных рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Материалы и методы. Анализ 12 обсервационных исследований (ОИ) с ИТ (Janka 1987, Nelson 1990, Liu 1992, KPNW registry, NHANES I, ARIC, Bruno G *et al*. 1999, Currie 2013, Anselmino 2008, Gamble 2010, Mongensen 2014, Roumie 2014); метаанализ 17 когортных исследований (Ruige JB *et al*. *Circulation* 1998; 97:996-1001); 8 РКИ (DCCT, UKPDS, VADT, ADVANCE, ACCORD, ORIGIN, DIGAMI2, BARI 2D4).

Результаты и их обсуждение. Результаты ОИ трудно интерпретировать, поскольку группы лечения не сопоставимы. Гиперинсулинемия часто сопровождается известными факторами риска ССЗ, такими как ожирение, гипертония и дислипидемия. На результаты влияет общее физическое здоровье пациентов. Пожилые пациенты с большей продолжительностью СД и соответственно количеством сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых факторов риска демонстрируют более выраженную инсулинорезистентность. Данные исследования основаны на использовании обычных медицинских данных. В большинстве наблюдательных исследований уровень инсулина измерялся только один раз. Данные исследования не были направлены на решение вопроса о том, связана ли ИТ с повышенным риском ССЗ.

Анализ РКИ показал, что, по сравнению со стандартной терапией, интенсивная ИТ привела к значительному сокращению частоты крупных микрососудистых событий, но не частоты крупных макрососудистых событий. Вместе с тем, результаты РКИ трудно интерпретировать из-за недостаточной информации об экспозиции инсулина. Эти исследования не были предназначены для решения вопроса о связи гиперинсулинизации с повышенным сердечно-сосудистым риском.

Выводы. 1. Интенсивный гликемический контроль, включая ИТ, является важной частью управления диабетом. 2. Инсулин связан с увеличением веса и гипогликемиями, что может являться дополнительными факторами риска ССЗ. Сосудистые эффекты инсулина — это баланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией. Инсулин обладает как про-, так и антиатерогенными свойствами. 3. Клинические данные, в целом, не демонстрируют повышенный риск у пациентов с СД, получающих инсулин. 4. Результаты РКИ у пациентов с СД показывают снижение микрососудистых заболеваний на ИТ при отсутствии существенного влияния на риск ССЗ.

Анализ качества планирования и проведения исследований биоэквивалентности

Хохлов А. Л., Лилеева Е. Г.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль; al460935@yandex.ru

Актуальность. В России из 13 тыс. зарегистрированных препаратов более 78 % — дженерики. Это обеспечило доступность лекарственных средств для населения, но специалисты отмечают необходимость строгого контроля за качеством дженериков и их безопасностью. Риски неправильного планирования исследований биоэквивалентности для производителя — выпуск некачественной продукции, для пациента — прием воспроизведенного препарата с риском получить недостаточный эффект (обострение заболевания) или побочное действие.

Цель. Проанализировать пути контроля за качеством выполнения исследований биоэквивалентности и фармакокинетики в условиях клинического центра.

Результаты и их обсуждение. В период 2011 – 2017 гг. было проведено 154 исследования по биоэквивалентности и фармакокинетики на базе дневного стационара поликлиники в ГАУЗ ЯО клиническая больница № 2 (клиническая база кафедры клинической фармакологии ЯГМУ). Из них 33 исследований иностранных спонсоров и 121 — отечественных. В исследованиях участвовали добровольцы из собственной базы данных клинического центра ГАУЗ ЯО КБ № 2 в количестве 2837 человек. Из них женского пола — 1379 человек (48,6 %) и мужского пола — 1458 человек (51,4 %). Средний возраст добровольцев составил — 26,37 года. В каждом исследование принимали участие от 18 до 133 добровольцев в зависимости от дизайна протокола исследования.

В нашем клиническом центре были выявлены следующие проблемы со стороны качества проведения исследований биоэквивалентности. Проблема не комплаентности добровольцев были связаны с процедурой дозирования исследуемого препарата. Несмотря на тщательный контроль, в 0,4 % случаев мы получили пробы с отсутствием концентрации исследуемого препарата. Данное явление также может быть связано с возникновением рвоты в течение первых четырех часов после приема препарата, что требует контроля за добровольцам персоналом исследовательского центра и ведению лога по посещению санузлов. В различных исследованиях в нашем центре число нежелательных явлений колебалось от 0 % до 78 %. Данные нежелательные явления были связаны с применением исследуемых препаратов, и информация о них содержалась в информированном согласии и протоколе исследования. Около 21 % нежелательных явлений связаны с процедурой катетеризации. Для контроля за самочувствием добровольцев нами была введена система персональных сигнальных кнопок расположенных на шее каждого добровольца, которая при нажатии добровольцем отображается на пульте наблюдения, что оповещает персонал об ухудшение состояния здоровья добровольцев. Также было выявлено около 35 % нарушений со стороны добровольцев по запрету курения и попытки пронести продукты питания и жидкости в клинический центр. Другая проблема связана с несоблюдением добровольцами установленного 3 месячного срока участия в исследованиях по биоэквивалентности и фармакокинетики. Решением проблемы является формирование единой базы данных для добровольцев (волонтеров) для Ярославской и близлежащих областей.

Выводы. Пути решения проблемы в необходимости обоснования количества добровольцев в исследованиях биоэквивалентности и строгом контроль за качеством исследований биоэквивалентности как на клиническом, так и этапе планирования исследований.

Клинико-фармакогенетический подход к выбору дозировок периндоприла

Хохлов А. Л., Поздняков Н. О., Мирошников А. Е.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль; al460935@yandex.ru

Актуальность. Ангиотензин II является гуморальным стимулятором гипертрофии миокарда, роста и пролиферации гладкомышечных клеток, синтеза коллагена. Патофизиологическая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может определяться, с одной стороны, уровнем продукции ангиотензина II, чей уровень зависит от генов ренина, ангиотензиногена (АТГ) и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); с другой стороны, активность РААС может зависеть от плотности, структуры рецепторов ATI и ATII а также от наличия полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы. Ген рецептора ангиотензина II второго типа расположен на длинном плече Х-хромосомы в локусе Xq22-q23, содержит 3 экзона. В данном гене различают несколько полиморфных участков. Для ученых большой интерес представляет полиморфный участок A1675G в интроне 1. Высказывалось предположение, что низкая активность рецептора при определенном генотипе может приводить к более выраженному гипертрофическому ответу за счет относительной гиперстимуляции рецепторов 1-го типа.

Цель. Целью нашей работы было выявление ассоциаций полиморфизмов гена AGTR2 с дозировками периндоприла, не-

обходимых для достижения достаточного гипотензивного эффекта.

Материалы и методы. В исследовании приняли участия пациенты с различными формами ИБС на фоне артериальной гипертензии, принимающие периндоприл (n = 62; мужчин-26, средний возраст 67,5 ± 2,2; женщин — 36, средний возраст 60,9 ± 1,9). Подбор дозировок периндоприла осуществлялся под контролем артериального давления (АД) в течение 10 дней.

Исследование полиморфизмов генов проводилось на клинической базе кафедры клинической фармакологии с курсом ИПДО НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД» в лаборатории клинической фармакогенетики на анализаторе нуклеиновых кислот BioRad iQ5 методом ПЦР в реальном времени.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов, имеющих аллельный вариант GG гена AGTR2 показатели АД до приема периндоприла составили 149,1 ± 4,5/86,2 ± 2,5 мм рт. ст., после курса терапии периндоприлом — 126,6 ± 2,5/77,8 ± 1,6 мм рт. ст.; пациенты, имеющие гетерозиготный вариант GA, имели показатели АД до приема периндоприла 143,6 ± 3,7/83,1 ± 1,9 мм рт. ст., после курса терапии — 127,4 ± 2,1/79,7 ± 1,2 мм рт. ст.; у лиц с гомозиготным АА вариантом АД до приема было 145,2 ± 4,1/83,9 ± 2,4 мм рт. ст., после приема — 127,7 ± 2,8/79,5 ± 1,3 мм рт. ст. При том, что в зависимости от аллельного варианта гена AGTR2 средние дозировки периндоприла составили: норма гомозигота (GG) — 4,6 ± 1,9 мг, гетерозигота (GA) — 5,2 ± 2,1 мг, мутация гомозигота (АА) — 6,2 ± 2,0 мг (при сравнении GG и АА, $p < 0{,}05$)

Полученные результаты выявили, что у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG дозировки периндоприла ниже, чем у гетерозигот в 1,1 раза, а у гомозигот по полиморфному варианту АА — в 1,3 раза, причем дозировки у пациентов с гомозиготами GG и АА имеют статистически достоверные различия. Артериальное давление у пациентов, разделенных в группы по генотипу, не отличалось ни до приема периндоприла, ни после его приема. Корреляционный анализ позволил обнаружить, что наличие полиморфного аллеля А гена AGTR2 ассоциировано (коэффициент корреляции 0,34 — умеренная корреляция) с более высокими дозировками иАФП периндоприла.

Выводы. Дозировки периндоприла, необходимые для достаточного гипотензивного действия, у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG гена AGTR2 ниже (4,6 ± 0,3 мг), чем у гомозигот по полиморфному варианту АА (6,2 ± 0,3 мг).

Значение превентивной медицины при хронической сердечной недостаточности

Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль; al460935@yandex.ru

Актуальность. Достижения медицинской науки и внедрение огромного количества новых лекарственных средств не снижают актуальность проблем эффективной и безопасной фармакотерапии. В настоящее время одним из прогностических критериев высокой эффективности фармакотерапии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) рассматриваются генетические особенности пациента.

Цель. Определить значимость генетических критериев в прогнозировании течения и повышения эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности с учетом персонализированного подхода на основе комплексного фармакогенетического анализа.

Материалы и методы. Основу работы составили клинические наблюдения и генетические исследования у 111 больных с ХСН и артериальной гипертензией (АГ). Всем больным проведены лабораторные и инструментальные методы исследования. Средний возраст составил 63,5 ± 11,6 лет. Основной причиной ХСН у 90 больных была ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения — 64 (57,6 %), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) — 26 (23,4 %), и нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий — 36 (32,4 %) в сочетании с АГ. Средняя длительность АГ составила 15,1 ± 9,7 лет. Средняя длительность ХСН составила 10,5 ± 6,3 лет. В сыворотке крови проанализированы полиморфизмы следующих генов: ADD1: 1378, AGT: 704, AGT: 521, AGTR1: 1166, AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, GNB3: 825, NOS3: -786, NOS3: 894.

Результаты и обсуждение. В зависимости от стадийности ХСН наиболее значимые изменения прослеживались со стороны полиморфизмов генов AGTR2: 1675, CYP11B2: -344 и NOS3: -786. При этом частота встречаемости полиморфизма гена AGTR2: 1675 наиболее значительна при 2А стадии (21,3 %) по сравнению с 1 стадией ХСН. У больных с ХСН прогрессирование заболевания сопряжено с повышением частоты встречаемости полиморфизмов генов AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, NOS3: -786, AGT: 704, GNB3: 825 и их гетерозигот. Степень успешности фармакотерапии на амбулаторном этапе ассоциируется с повышением на 32,2 % частоты полиморфизма гена AGTR2: 1675 в виде сочетания мутации-гомозиготы и гетерозиготы, на 26,9 % — полиморфизма GNB3: 825 со стороны гетерозиготы. У пациентов с ХСН и ИБС: стенокардией чаще наблюдается полиморфизм гена AGTR2: 1675, а при наличии инфаркта миокарда — с GNB3: 825.

Выводы. Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику индивидуального подхода к выбору лекарственного средства и его режима дозирования с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента.

Обсуждение этической стороны клинических исследований

[1]Хохлов А. Л., [2]Чудова Н. В., [2]Цызман Л. Г.

[1]*Совет по этике Минздрава России, Москва, al460935@yandex.ru;*
[2]*ФГБУ «НЦЭСМП» РФ, Москва, Chudova@expmed.ru; Cyzman@expmed.ru*

Актуальность. Совет по этике Минздрава России выполняет важную задачу по защите прав, интересов и здоровья участников клинических исследований. Получение разъяснений и практических рекомендаций регуляторного органа по вопросам этики клинических исследований является актуальным, тем самым позволит сократить ошибки в подготовке и оформлении материалов клинических исследований.

Цель. Отметить решения комиссии экспертов Совета по этике по минимизации рисков, связанных с участием пациентов в клинических исследованиях лекарственных препаратов для медицинского применения. Обсудить актуальные вопросы безопасности участников клинических исследований.

Материалы и методы. В рамках данного исследования проведена оценка качества подготовки и оформления материалов клинических исследований разных фаз, биоэквивалентности и пострегистрационных исследований лекарственных препаратов зарубежного и отечественного производства на основании ретроспективного анализа 1690 экспертных заключений Совета по этике за 2016 год. Систематизированы телефонные обращения, поступившие от участников исследования и их родственников в Совет по этике.

Результаты и их обсуждение. По итогам 2016 года 1582 (94 %) дела одобрено, 108 (6 %) — не одобрено. Выявленные несоответствия материалов клинических исследований этическим принципам и требованиям действующего законодательства были сгруппированы в четыре категории в зависимости от характера ошибок, частоты и их значимости (медицинские (19 %), медико-этические (41 %), этические (24 %), технические замечания (16 %)). Наибольший процент замечаний Совета по этике связан с медико-этическими проблемами и носит существенный характер. Весьма актуальными проблемами безопасности участников исследования являются: обеспечение пациентов исследуемой терапией после завершения клинического исследования, отсутствие в протоколе исследования разъяснений и рекомендаций по лечению серьезных нежелательных явлений, возникших во время применения исследуемого препарата и т.д.. Беседа с участниками исследования и близкими родственниками проводилась по вопросам страхования пациента, выплат и компенсаций за участие в исследовании и т.д.

Выводы. Результаты экспертной оценки Совета по этике свидетельствуют о необходимости повышения качества подготовки материалов клинических исследований и организации клинических исследований, обеспечивающие должный уровень защиты прав и безопасности участников клинических исследований. В рамках предстоящего конгресса «Человек и Лекарство» планируется продолжить обсуждение актуальных проблем, связанных с проведением доклинических и клинических исследований лекарственных средств, с участием фармпроизводите-

лей, контрактных исследовательских организаций, локальных этических комитетов.

Подходы к анализу веществ, содержащих в структуре фенольные гидроксилы, при проведении биоаналитических исследований

[1]Хохлов А. Л., [1]Яичков И. И., [2]Джурко Ю. А., [2]Шитов Л. Н.

[1]Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль; al460935@yandex.ru; [2]ООО «Квинта-Аналитика Ярославль», Ярославль

Актуальность. Определение концентрации нестабильных соединений в биологических жидкостях является одной из наиболее сложных задач, возникающих при исследованиях фармакокинетики и биоэквивалентности. Примерами таких веществ являются препараты, содержащие в своей структуре фенольные гидроксилы.

Цель: разработка методических подходов для количественного определения веществ, содержащих в структуре фенольные гидроксилы, в биологических жидкостях на примере метилдопы и микофеноловой кислоты.

Материалы и методы. Количественное определение микофеноловой кислоты в плазме крови проводилось в диапазоне 0,05 – 30,0 мкг/мл с помощью ВЭЖХ-МС-метода. Концентрации метилдопы в стабилизированной плазме измеряли в диапазоне 0,02 – 3,00 мкг/мл с применением ВЭЖХ-МС/МС. Для подготовки проб использовалось осаждение белков.

Результаты и обсуждение. Исследование краткосрочной стабильности и стабильности при замораживании/размораживании образцов показало, что микофенольная кислота, содержащая в структуре один фенольный гидроксил, относительно стабильна в K_3ЭДТА-плазме, и добавление антиоксиданта не требуется. Метилдопа, содержащая в структуре два фенольных гидроксила, быстро разрушается в плазме, стабилизированной гепаринатом лития и K_3ЭДТА. Выбор комбинации стабилизатора и антикоагулянта осуществлялся путем добавления водных растворов аскорбиновой кислоты, сульфита, тиосульфата и метабисульфита натрия в концентрациях 5 и 10 %, а также их комбинаций в разных соотношениях с плазмой. Применение раствора, содержащего 5 % аскорбиновой кислоты, 0,2 % натрия сульфита, 2,4 % натрия гидрокарбоната, в соотношении 1:5 (антиоксидант/плазма, об./об.) с K_3ЭДТА-плазмой является оптимальным для предотвращения окисления метилдопы.

Выводы. Разработку биоаналитической методики для определения потенциально нестабильных соединений, таких как фенольные, необходимо начинать с выбора антикоагулянта на основании изучения краткосрочной стабильности и стабильности при замораживании/размораживании. При получении неудовлетворительного результата следует осуществить подбор комбинации антикоагулянта и раствора антиоксиданта, а также концентрации данного раствора и его соотношения с биологической жидкостью.

Коррекция негативных последствий нормобарической неонатальной гипоксии у крыс препаратом N-арахидоноилдофамин

Хухарева Д. Д., Суханова Ю. А., Себенцова Е. А., Бобров М. Ю., Левицкая Н. Г.

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва 7carcharodon@gmail.com

Гипоксия является главной причиной перинатального повреждения головного мозга и в последствии неврологических нарушений у детей. В развитии гипоксических повреждений мозга важную роль играют окислительный стресс и митохондриальная дисфункция. Глутатион (GSH) является одним из ключевых антиоксидантов клетки и выполняет защитную функцию при гипоксии.

N-арахидоноилдофамин (NADA) относится к группе N-ацилдофаминов, недавно найденных в нервной ткани животных. Было установлено, что NADA может действовать как эндогенный антиоксидант и нейропротектор в различных патологических состояниях.

Целью данной работы явилось изучение возможности коррекции последствий острой неонатальной гипоксии (ОНГ) у детенышей белых крыс на 2 день жизни (дж) введением NADA (2,5 мг/кг).

Представленная работа проводилась на крысах линии Wistar обоего пола. Каждый выводок делили на 3 группы. Две трети крысят каждого выводка на 2 дж подвергали ОНГ (2 ч при 8 % O_2, T = 37 °C). Через 30 мин после ОНГ и в последующие 3 дня половина крысят, перенесших гипоксию, ежедневно получали внутрибрюшинные инъекции (в/б) N-ADA (2,5 мг/кг) («гип-N-ADA»), а остальные — в/б инъекции растворителя («гип»). Треть выводка не подвергалась гипоксии и получала в/б инъекции растворителя («конт»).

В представленной работе было показано, что в крови животных сразу после ОНГ соотношения восстановленного к окисленному глутатиону (GSH/GSSG) достоверно снижено по сравнению с контрольными животными. Снижение данного соотношения является показателем окислительного стресса в крови животных во время гипоксического воздействия. В тканях мозга, напротив, было показано достоверное увеличение GSH у животных, перенесших гипоксию, по сравнению с контрольными животными. Такое изменение, вероятно, обусловлено запуском компенсаторных механизмов, подготавливающих мозг к действию последующей, и как принято считать, наиболее повреждающей реоксигенации.

Исследование влияния гипоксии на состояние компонентов глутатионовой системы мозга крыс через 1,5 часа после воздействия не показало достоверных отличий между группами «конт» и «гип». Однако, у крыс, получивших инъекции N-ADA, было отмечено увеличение соотношения GSH/GSSG по сравнению с животными групп «контр» и «гип». Это свидетельствует о повышении антиоксидантной емкости тканей мозга крыс, которым был введен N-ADA. Влияние N-ADA на баланс GSH/GSSG сохраняется на следующий день после окончания хронического введения вещества. Оно выражается в тенденции к увеличению отношения GSH/GSSG в мозге крыс группы «гип-N-ADA» по сравнению с группой «конт». Таким образом, было показано, что эффекты N-ADA опосредованы изменением антиоксидантной емкости тканей мозга крыс. Эффектов гипоксии на состояние глутатионовой системы тканей мозга через 3 дня после ОНГ не было выявлено.

Также было показано, что гипоксия на 2 дж приводит к замедлению сенсомоторного развития детенышей крыс. Так, у животных группы «гип» время выполнения реакций переворота со спины на лапы на 6 дж и отрицательного геотаксиса на 12 дж было значимо больше, чем у животных группы «конт». Введение препарата N-ADA скорректировало негативное влияние гипоксии на время выполнения теста отрицательного геотаксиса, но не повлияло на время реакции в тесте переворачивания на плоскости.

Таким образом, ОНГ на 2 дж приводит к снижению соотношения GSH/GSSG в крови сразу после гипоксии, что свидетельствует об уменьшении ее антиоксидантной емкости, а также к задержке созревания моторных рефлексов. Введение N-ADA увеличивает антиоксидантную емкость тканей мозга, а также оказывает положительное влияние на моторное развитие животных.

Аномальная деполяризация пейсмекеров в области лакун легочных вен как источник аритмогенеза у крыс со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией

[1]Цорин И. Б., [2]Смирнова С. Л., [1]Столярук В. Н., [1]Вититнова М. Б., [1]Колик Л. Г., [1]Крыжановский С. А., [2]Рощевская И. М.

[1]НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, tsorinib@yandex.ru; [2]Коми научный центр Уральского отделения РАН, Сыктывкар

Актуальность. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что среди причин внезапной сердечной смерти алкогольная кардиомиопатия (АКМП) занимает второе — третье место [Klatsky A. L., 2010] и у лиц, моложе 35 лет, страдающих алкогольной кардиомиопатией, внезапная сердечная смерть диагностируется чаще, чем при других аритмогенных заболеваниях, включая аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка и ишемическую болезнь сердца [Гордеева М. В с соавт., 2012]. Вместе с тем, механизмы, ответственные за формирование электрической нестабильности миокарда при алкогольной кардиомиопатии, до настоящего времени остаются мало изученными [Pfeiffer D. et al., 2016]. Ранее нами при раз-

работке трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии у крыс показано, что у животных, систематически потреблявших 10 % этанол (5,0 – 6,5 г/кг/сутки) в течение 24 недель, резко снижается электрическая стабильность кардиомиоцитов [Крыжановский С. А. с соавт., 2015].

Целью настоящего исследования явилось изучение последовательности деполяризации различных отделов правого и левого предсердий у крыс со сформировавшейся АКМП.

Материалы и методы. Последовательность деполяризации предсердий исследована методом синхронной многоканальной кардиоэлектрохронотопографии: на эпикард обоих предсердий накладывали многоканальные поверхностные электроды для синхронной регистрации 32 униполярных эпикардиальных электрограмм (ЭГ). Синхронно с эпикардиальными предсердными ЭГ регистрировали биполярные ЭКГ в отведениях от конечностей. Момент деполяризации в области отведения определяли по первой производной по времени.

Результаты и их обсуждение. Показано, что волна возбуждения по субэпикарду предсердий у контрольных крыс равномерно распространяется от области синоатриального узла, расположенного около верхней полой вены, в правое и левое предсердия. Иная картина последовательности деполяризации субэпикарда предсердий наблюдается у крыс с АКМП. У этих животных, как и у контрольных, в области начальной предсердной активации синоатриального узла, расположенного около верхней полой вены, регистрируются начальные предсердные комплексы типа QS_a. Однако на субэпикарде предсердий через 5,6 ± 1,81 мс после возбуждения области синоатриального узла формируется дополнительный очаг раннего возбуждения в области лакун легочных вен в левом предсердии, где регистрируются двухфазные униполярные комплексы rS_a. От зоны ранней активации на субэпикарде лакун легочных вен волна возбуждения распространяется к ушку левого предсердия и межпредсердной перегородке и сливается с фронтом деполяризации, движущимся от области начальной предсердной активности, расположенной в области впадения верхней полой вены в правое предсердие.

Выводы. Таким образом, на трансляционной модели АКМП при помощи метода множественной кардиоэлектрохронотопографии впервые показано наличие дополнительного аномального очага возбуждения в области лакун легочных вен в левом предсердии и увеличение неоднородности последовательности деполяризации предсердий, что, по всей видимости, может лежать в основе электрической нестабильности миокарда и, как следствие, быть причиной возникновения злокачественных нарушений сердечного ритма, в том числе и внезапной сердечной смерти.

Влияние мексидола на функциональную активность гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере головного мозга крыс

Черных И. В., Щулькин А. В., Мыльников П. Ю., Гацанога М. В., Есенина А. С., Якушева Е. Н.

Рязанский государственный медицинский университет Минздрава России, Рязань, ivchernykh88@mail.ru

Актуальность. Гликопротеин-Р (Pgp, ABCB1-белок) — это АТФ-зависимый белок-транспортер с широкой субстратной специфичностью, экспрессирующийся в энтероцитах, гепатоцитах, эпителии почечных канальцев и в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ). Pgp выводит вещества-субстраты из клеток в биологические жидкости (желчь, мочу, кровь) и просвет кишечника. Повышение активности данного транспортера в ГЭБ связывают с развитием лекарственнорезистентной эпилепсии, неэффективностью фармакотерапии острого нарушения мозгового кровообращения, в связи с принадлежностью большого числа нейротропных лекарственных средств к числу его субстратов.

Цель настоящего исследования изучить влияние мексидола на активность Pgp в ГЭБ головного мозга крыс.

Материалы и методы. Работа выполнена на 120 крысах-самцах Вистар массой 220 – 300 г, разделенных на 4 группы (n = 30 в каждой). Активность Pgp в ГЭБ оценивали по проникновению фексофенадина — маркерного субстрата белка-транспортера в ткань коры больших полушарий мозга. Все животные были разделены на 4 группы. 1-й группе (контроль) в хвостовую вену (в/в) вводили фексофенадин в дозе 10 мг/кг массы; 2-й группе — 14 дней вводили рифампицин (индуктор Pgp) per os в дозе 20 мг/кг массы два раза в день, а затем на 15-й день в/в вводили фексофенадин в дозе 10 мг/кг массы; 3-й группе животных за 30 мин до введения фексофенадина в/в вводили верапамил (ингибитор Pgp) в дозе 1,65 мг/кг массы; 4-й группе крыс за 30 мин до введения фексофенадина однократно в/в вводили мексидол в дозе 50 мг/кг массы. Крыс выводили из эксперимента через 5, 10, 15, 30, 45 и 60 мин после введения фексофенадина (n = 5 на каждую временную точку). Для анализа забирали кровь из брюшной аорты, а также ткань лобной доли больших полушарий головного мозга, в которых в последствие определяли концентрацию фексофенадина методом ВЭЖХ. Суммарное количество фексофенадина в кровотоке и в ткани коры больших полушарий мозга оценивали по площади под кривой концентрация фексофенадина (в крови или ткани коры) — время (соответственно $AUC_{0\text{-}t(плазма)}$ или $AUC_{0\text{-}t(мозг)}$).

Результаты и их обсуждение. Концентрация фексофенадина в плазме крови крыс через 5 мин после его введения составила 16,6 мкг/мл, затем снижалась и достигала значения 1,0 мкг/мл к 60 мин исследования. Введение рифампицина и верапамила не влияло на фармакокинетику фексофенадина при в/в введении по сравнению с контрольной группой. Введение мексидола вызывало повышение $AUC_{0\text{-}t(плазма)}$ фексофенадина на 81,2 % (p = 0,07). Концентрация фексофенадина в коре больших полушарий головного мозга через 5 мин после его введения у животных 1-й группы составила 264,0 нг/г, затем достигала своего максимума (344,8 нг/г) через 15 мин и снижалась к 60 мин исследования до 172,2 нг/г. Рифампицин приводил к снижению концентрации фексофенадина в ткани мозга через 15 мин на 49,5 %, через 30 мин на 79,6 % ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольных животных. Верапамил не оказал существенного влияния на концентрацию фексофенадина в коре больших полушарий головного мозга, что, скорее всего, связано со снижением АД на фоне его введения. Мексидол повышал концентрацию фексофенадина в ткани мозга через 45 мин после введения на 109,4 % ($p < 0,05$) по сравнению с показателями первой группы крыс. Установлено, что введение рифампицина приводило к снижению $AUC_{0\text{-}t(мозг)}$ фексофенадина на 39,6 %, а применение мексидола увеличивало данный показатель на 125,0 % ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы. Выявленные изменения фармакокинетики фексофенадина свидетельствуют о снижении его проникновения в кору больших полушарий головного мозга крыс на фоне индуктора Pgp рифампицина и повышении его проникновения в мозг при введении мексидола.

Выводы. Мексидол (50 мг/кг однократно, в/в) снижает активность гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере головного мозга крыс.

Нейропротекторные эффекты нового ингибитора JNK из группы инденохиноксалинов

[1]Чернышева Г. А., [1]Смольякова В. И., [2]Коврижина А. Р., [2]Хлебников А. И., [2]Аточин Д. Н., [2]Щепеткин И. А., [1]Плотников М. Б.

[1]*НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, mbp2001@mail.ru;*
[2]*Национальный исследовательский Томский политехнический университет*

Актуальность. В патогенезе повреждения мозга при ишемии/реперфузии важную роль играет N-терминальная киназа c-Jun (JNK). Ингибиторы JNK являются перспективными соединениями для создания лекарственных средств для профилактики и лечения инсульта. Особый интерес для исследований представляют инденохиноксалины, которые, эффективно ингибируя JNK, одновременно являются донорами NO [Atochin, et al. 2016]. На основе хиноксалина было синтезировано соединение этил 2-({[11*H*-индено[1, 2-*b*]хиноксалин-11-илиден]амино}окси)ацетат (АК-5.1), имеющее высокое сродство к JNK3. Рассчитанное по инкрементам значение липофильности для соединения АК-5.1 составляет 3,99.

Цель работы. Исследование нейропротекторного эффекта соединения АК-5.1 на модели фокальной ишемии/реперфузии головного мозга (ФИРГМ).

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 24 крысах-самцах сток Вистар массой 250 – 280 г. Модель фо-

кальной ишемии/реперфузии головного мозга (ФИРГМ) воспроизводили на наркотизированных пропофолом (10 мг/кг/ч) крысах по методу Zea Longa, et al. [1989] путем интралюминальной окклюзии средней мозговой артерии на 1 ч. АК-5.1 вводили внутрибрюшинно в дозе 12 мг/кг за 20 ч до ФИРГМ, затем на 1-е и 2-е сутки после ФИРГМ. Оценку неврологического статуса при ФИРГМ проводили через 4, 24 и 48 ч после ФИРГМ. Степень неврологических нарушений оценивали по методу H. Zhang, [2015] суммой баллов по четырем тестам: подвешивания за хвост, сохранения позы, рефлекса горизонтальной устойчивости и вращения. Для оценки размера зоны некроза головной мозг замораживали, с помощью гистологических ножей разрезали на серию фронтальных срезов и окрашивали 0,5 % раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида. После фиксации формалином срезы сканировали и определяли площадь очага некроза и общую площадь среза в пикселях. Площадь очага некроза выражали в % от общей площади срезов.

Результаты и их обсуждение. Моделирование ФИРГМ у крыс контрольной группы приводило через 48 ч к гибели 20 % животных и формированию у выживших животных крупноочагового инфаркта мозга, составляющего в 24,5 ± 1,6 % от общей площади срезов головного мозга. Формирование очага некроза головного мозга сопровождалось развитием выраженных неврологических расстройств. Средний балл неврологического дефицита через 4 ч после ФИРГМ составил 5,9 балла. Через 24 ч и 48 ч после моделирования ФИРГМ происходило спонтанное уменьшение степени неврологических расстройств до 4,8 и 5,0 балла соответственно.

В группе животных с внутрибрюшинным введением соединения АК-5.1 в дозе 12 мг/кг смертности животных в течение эксперимента не отмечено. Через 48 ч после воспроизведения ФИРГМ отмечено значимое снижение неврологического дефицита в 1,3 раза относительно аналогичного показателя контрольной группы. Размер зоны некроза мозга у животных был достоверно ниже показателя контрольной группы на 20 %.

Выводы. 1. Соединение АК-5.1 при лечебно-профилактическом внутрибрюшинном введении крысам в дозе 12 мг/кг снижает размер зоны некроза мозга на 20 %. 2. Соединение АК-5.1 снижает степень неврологических расстройств у животных через 48 ч после ФИРГМ.

Новый противпаркинсонический препарат гимантан повышает болевой порог при моделировании соматической боли у мышей C57BL/6

Чернякова И. В., Надорова А. В., Колик Л. Г.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, 1986567@mail.ru

Актуальность. Сегодня болезнь Паркинсона рассматривается как мультисистемное заболевание, при котором наблюдаются симптомы, не связанные с расстройством движения, характерные для продромальной стадии болезни. Боль считается одним из наиболее распространенных немоторных симптомов, встречающимся у более 50 % пациентов с диагнозом болезни Паркинсона (A. Q. Rana, et al., 2013). Для фармакологической коррекции возникающей скелетно-мышечной, нейропатической и центральной боли оптимизируют дофаминергическую терапию, применяют противовоспалительные средства и опиоидные анальгетики. Гимантан (N-(2-адамантил)-гексаметиленимина гидрохлорид), оригинальный отечественный препарат из группы аминоадамантанов, обладает выраженной активностью, не уступающей амантадину (1-аминоадамантана гидрохлорид), на экспериментальных моделях паркинсонизма и у больных с начальными стадиями болезни Паркинсона (Е. В. Катунина и др., 2008, Е. А. Иванова и др., 2015). Механизм действия, включающий блокаду ионных каналов глутаматных рецепторов NMDA-подтипа, позволяет предположить эффективность гимантана *per se* и при совместном использовании с опиоидными анальгетиками при моделировании соматической боли.

Цель работы — изучение антиноцицептивной активности гимантана и амантадина и их влияния на морфин-индуцированную анальгезию в тесте «горячая пластина».

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на инбредных мышах-самцах линии C57BL/6. С помощью анальгезиметра «Ugo Basile» (Италия) регистрировали латентное время реакции (лизание задней лапы или прыжок), предварительно отобрав животных на основе базовой реактивности в условиях данной экспериментальной модели, исключая мышей, остававшихся дольше 15 с на нагретой до 56 ± 0.5 °C пластине. Латентный период в 20 с расценивали как 100 % анальгезию. Фиксировали время появления реакции у мышей через 30, 60, 90, 120, 180 и 240 мин после однократного введения изучаемых препаратов. Установлено, что гимантан (10 и 20 мг/кг, в/б) *per se* дозо-зависимо увеличивал болевые пороги через 180 и 240 мин после введения в отличие от амантадина (10 и 20 мг/кг, в/б), который не влиял на латентный период реакции мышей. Для морфина (20 мг/кг, п/к) показана кривая зависимости «время-эффект» (30 – 120 мин). При оценке влияния препаратов на вызываемую морфином антиноцицепцию аминоадамантаны вводили через 90 мин после опиоида и регистрировали реакцию животных в течение последующих 2,5 ч.

Результаты и их обсуждение. Показано, что производные аминоадамантана при введении на фоне развившейся морфин-индуцированной анальгезии дозо-зависимо потенцировали и пролонгировали обезболивающее действие морфина по эффективности в ряду гимантан > амантадин.

Таким образом, полученные данные указывают на наличие в спектре фармакологической активности гимантана умеренного отставленного во времени анальгетического действия и свидетельствуют о неодинаковой способности аминоадамантанов модулировать антиноцицептивную активность опиоидов на супраспинальном уровне.

Влияние сукцинат- и кетоглутаратсодержащих соединений диметиламиноэтанола на статическую и динамическую выносливость мышей

Чистякова Е. Ю., Оковитый С. В.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, elizaveta.chistyakova@pharminnotech.com

Актуальность. Поиск и внедрение препаратов фармакологической коррекции утомления и восстановления физической работоспособности при чрезмерных физических нагрузках, работе в неблагоприятных условиях, астенических явлениях после перенесённых заболеваний и травм является актуальной задачей современной медицины. Наиболее перспективно их изыскание среди соединений, обладающих не истощающим типом действия на физическую работоспособность.

Цель. Оценить влияние новых сукцинат- и кетоглутаратсодержащих производных диметиламиноэтанола (ДМАЭ) на статическую и динамическую выносливость экспериментальных животных.

Материалы и методы. Исследование проводили на 70 беспородных мышах-самцах в возрасте 3 месяцев, разделенных на несколько групп не менее чем по 10 животных в каждой. Опытным группам внутрижелудочно вводили растворы исследуемых соединений: ДМАЭ-альфа-кетоглутарат, ДМАЭ-сукцинат (в дозах 75 мг/кг) до или после тренирующей физической нагрузки; группа сравнения получала синтетический адаптоген с выраженным актопротекторным действием — этилтиобензимидазол в дозе 25 мг/кг после тренировки, контрольной группе водили физиологический раствор до или после тренировки.

Тренировочный процесс моделировали с использованием беговой дорожки «тредмил» (Treadmill, TSE Systems, Германия). Тренировка мышей заключалась в ежедневном принудительном беге на беговой дорожке в течение 1 часа при скорости движения ленты 0,2 м/с. Угол наклона ленты — 15°. Подготовка животных состояла в их трёхдневном обучении — бег в течение 15 минут при скорости движения ленты 0,05, 0,1 и 0,15 м/с соответственно (угол наклона ленты 15°). На основании способности к бегу на беговой дорожке проводили рандомизацию животных. Животные, у которых не выработался устойчивый навык бега, были выведены из эксперимента. Для оценки динамической выносливости использовали прибор Rota Rod (Ugo Basile, Италия), для определения статической выносливости животных — прибор для измерения силы хвата Grip Strength Meter (TSE Systems, Германия). Все показатели снимали перед началом тренировки — в первый день эксперимента (фон), спустя 2 и 4 недели тренировок. Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 6.0 (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, при $p < 0,05$ и ниже).

Результаты и их обсуждение. При введении препаратов до бега животных на тредмиле после 2-х недель тренировок происходит достоверное увеличение динамической выносливости: в группах, получавших комплекс ДМАЭ-сукцинат, ДМАЭ-альфа-кетоглутарат, в среднем, в 2 раза по сравнению с фоном. Через 4 недели тренировок — в 1,5 раза. При таком же режиме введения неспецифическая статическая выносливость животных в тех же группах существенно возросла после 4 недель тренировок (в среднем, на 80 %).

При введении препаратов после тренировки значительных изменений динамической выносливости животных во всех группах по сравнению с контролем и исходным уровнем не выявлено. Статическая выносливость в группах ДМАЭ-сукцинат, ДМАЭ-альфа-кетоглутарат при этом увеличилась, в среднем, на 40 – 50 % по сравнению с фоном (через 2 недели). Спустя 4 недели возросла в тех же группах на 80 и 90 % соответственно. Все результаты сопоставимы с показателями, полученными в группе животных, получавших этилтиобензимидазол.

Выводы. Комплексные соединения диметиламиноэтанола с сукцинатом и альфа-кетоглутаратом достоверно увеличивают динамическую выносливость мышей при введении их до нагрузки и статическую и выносливость животных при введении их после нагрузки. Таким образом, двукратное применение изученных соединений может улучшить как переносимость физической нагрузки, так и обеспечить восстановление после нее, что делает эти фармакологические агенты перспективными для дальнейшего изучения.

Полиморфизм гена β_2-адренорецепторов и фенотипические особенности бронхиальной астмы

Чичкова Н. В., Фисенко В. П. Кукес В. Г., Игнатьев И. В.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, nvchichkova@mail.ru

Актуальность. В последние годы пристальное внимание уделяется изучению гетерогенности бронхиальной астмы (БА) с целью выделения клинических фенотипов заболевания. Известно, что сопутствующие заболевания полости носа (ПН) и околоносовых пазух (ОНП) определяют более тяжелое, неконтролируемое течение БА. Активно обсуждается роль различных вариантов полиморфизма гена β_2-адренорецепторов (β_2-АР) в формировании особенностей клинического течения БА в виде недостаточного ответа на проводимую терапию β_2-адреномиметиками.

Цель исследования. Изучить фенотипические особенности БА у пациентов с сопутствующими заболеваниями ПН и ОНП при различных вариантах полиморфизма гена β_2-АР.

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента БА с заболеваниями ПН и ОНП. У 29 диагностирован аллергический ринит, у 24 — полипозный риносинусит. После подписания пациентами информированного согласия осуществляли забор 2 мл цельной крови. ДНК выделяли стандартным фенольным методом с протеиназой К. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты и их обсуждение. Среди обследованных пациентов большинство — 46 % — составили больные — носители гетерозиготного варианта полиморфизма гена B16Arg/Gly; 16,9 % — носители гомозиготного варианта B16Arg/Arg и 34 % — носители гомозиготного варианта B16 Gly/Gly. Не выявлена связь между различными вариантами полиморфизма гена β_2-АР и формой БА, тяжестью и длительностью течения, характером и тяжестью поражения ПН и ОНП. Вместе с тем, обнаружено, что пациенты-носители гомозиготного варианта полиморфизма B16Arg/Arg имеют большую чувствительность β_2-АР к β_2-адреномиметикам короткого действия. Достоверно больший средний прирост $ОФВ_1$ после ингаляции 400 мкг сальбутамола выявлен у пациентов-носителей B16Arg/Arg (p = 0,048). Количество больных, перенесших обострения БА, в последний перед госпитализацией год, было достоверно (p = 0,043) большим среди пациентов-носителей B16Gly/Gly и B16Arg/Gly по сравнению с пациентами B16Arg/Arg. При оценке лекарственной терапии выявлено, что лишь 22 % обследованных пациентов до госпитализации регулярно использовали ИГКС. В последующие 3 года наблюдения на фоне адекватной противовоспалительной терапии ИГКС и β_2адреномиметиками длительного действия (β_2АМДД) количество больных, перенесших обострения БА, достоверно уменьшалось и не зависело от вариантов полиморфизма гена β_2-АР.

Выводы. Регулярное применение β_2АМДД в комбинации с ИГКС нивелирует особенности ответа на β_2АМ, а также устраняет влияние полиморфизма гена β_2-АР на течение БА, что позволяет достичь контроля заболевания.

Проблема дозы в экспериментальном токсикологическом исследовании

Чурин А. А., Фомина Т. И., Ермолаева Л. А., Ветошкина Т. В., Дубская Т. Ю., Воронова О. Л., Федорова Е. П., Неупокоева О. В.

НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, churin aa@pharmso.ru

Проблема выбора дозы лекарственного средства затрагивает не только область экспериментальной токсикологии и фармакологии, но и выходит за рамки доклинических исследований вплоть до этапа клинических испытаний новых лекарственных средств. Корректный выбор доз исследуемого фармакологического средства требуется, в частности, для экспериментальных медико-биологических исследований молекул-кандидатов в лекарственные средства на ранних стадиях разработки. Подбор дозы и ее экстраполяция имеет большое значение в ветеринарной практике. Обоснованный выбор дозы также необходим для клинических исследований. Для этого по результатам доклинических исследований с использованием лабораторных животных производят вычисление так называемой эквивалентной дозы для человека (human equivalent dose — HED). Таким образом, независимо от области применения лекарственного средства и этапа его разработки конечной целью является практика его эффективного и безопасного введения.

Достаточно распространенной является ситуация, когда изначально не известна эффективная или начальная доза исследуемого препарата для конкретного вида лабораторных животных. Например, вопрос выбора начальной дозы препарата очень актуален на этапе планирования токсикологических исследований на лабораторных крысах и других более крупных животных, хотя эффективная доза препарата исследовалась на тест-системах отличных от крыс, например, лабораторных мышах или хомяках.

Прямой перенос дозы с одного вида животных на другой только на основании массы тела является некорректным. Этот способ не учитывает различия в биохимических, физиологических и обменных процессах различных видов животных (Sharma V., 2009).

В научной литературе можно встретить описание нескольких методов обоснования начальной дозы препарата. Среди них можно упомянуть метод коэффициента (Contrea JF et al., 2004), метод на основе данных об аналогичном препарате (Lave T et al., 2004), или данных о фармакокинетических параметрах другого препарата из той же фармакологической группы (Sharma V., 2009).

В настоящее время наиболее приемлемым способом расчета дозы считается метод экстраполяции на единицу поверхности тела. Данный метод превосходит по точности простое преобразование, основанное на показателе массы тела (Reagan-Shaw S., 2016) и позволяет избавиться от поправочных коэффициентов межвидовых различий (Красовский Г. Н., 2009). В тоже время, способ расчета по преобразованию дозы для животных в дозу для человека с использованием единиц поверхности тела достаточно прост в исполнении (Nair B., 2016). Хотя данный метод не решает все проблемные вопросы экстраполяции доз между различными видами животных и человеком (Ting N., 2006; Красовский Г. Н., 2009; Reagan-Shaw S., 2016), но считается достаточно корректным для определения начальных доз, в том числе в токсикологических исследованиях.

Таким образом, можно констатировать, что ситуация в области экстраполяции доз от человека к животным и обратно до сих пор не имеет однозначного решения. Подобное состояние задачи по экстраполяции данных от животных Calabrese E. J. (1987) назвал «черным ящиком» токсиколога, термином, заимствованным из технических наук. Этот термин означает, что устройство функционирует без понимания оператором происходящих в нем внутренних процессов.

Антагонисты рецепторов OXR1 как новый класс антинаркотических средств

Шабанов П. Д.

Институт экспериментальной медицины, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, pdshabanov@mail.ru

Система структур расширенной миндалины (СРМ) является функциональной основой подкрепления. Она включает центральное ядро миндалины, ядро ложа конечной полоски, медиальный отдел прилежащего ядра и безымянную субстанцию. Эта система опосредует эмоциогенные ответы на физиологические стимулы и на наркогены, активирующие механизмы подкрепления. Нейрохимическая организация подкрепления почти исключительно дофаминергична, но может модулироваться разными пептидами, имеющими колокализацию на дофаминергических терминалях (орексин, грелин, CRF, нейрокинины, опиоиды).

Целью работы было изучение взаимодействия рецепторов дофамина и OXR1 рецепторов орексина в модели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс.

Методы. Крысам самцам Вистар вживляли биполярные электроды в латеральный гипоталамус для изучения реакции самостимуляции в камере Скиннера и микроканюли в правый боковой желудочек или структуры системы СРМ для изучения центральных эффектов действия орексина (1 – 5 мкг) на подкрепляющие свойства фармакологических веществ. В качестве фармакологических средств-анализаторов использовали психостимулятор фенамин (1 мг/кг), антагонист NMDA-рецепторов фенциклидин (3 мг/кг) и агонист опиоидных рецепторов тримеперидин (3 мг/кг), которые вводили внутрибрюшинно (в/бр).

Результаты. Исследования показали, что при внутрибрюшинном введении непрямой адреномиметик фенамин (1 мг/кг в/бр) на 49,5 %, антагонист NMDA-рецепторов фенциклидин (3 мг/кг) на 64,2 %, агонист опиоидных рецепторов тримеперидин (3 мг/кг) на 51,8 % повышали частоту нажатий педали в камере Скиннера при регистрации реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. Антагонизм в отношении самостимуляции проявил антагонист D2 рецепторов дофамина сулпирид в большой (20 мг/кг, снижал на 49,3 %), но не в малой (5 мг/кг) дозе. Орексин, антагонисты OX1R рецепторов SB-408124 и анторекс (генноинженерный полипептид, создан в ФГБНУ «ИЭМ»), а также комбинация антагониста с орексином при внутрижелудочковом введении также не меняли основных показателей спонтанной реакции самостимуляции. На фоне блокады OX1R одним из антагонистов (SB-408124 или анторекс, вводимых в желудочки мозга) фенциклидин > фенамин > тримеперидин снижали свое активирующее действие на реакцию самостимуляции, при этом наблюдали усиление (потенцирование) тормозного действия сулпирида в низкой дозе (5 мг/кг в/бр, которая сама по себе не вызывала подавления реакции самостимуляции), вплоть до полного устранения активации реакции самостимуляции. Это предполагает, что рецепторы OX1R участвуют в подкрепляющих эффектах разных по механизму психотропных веществ (непрямой адреномиметик, антагонист NMDA-рецепторов, опиоидный агонист) и что блокада D2 рецепторов дофамина потенцирует действие антагониста OX1R рецепторов SB-408124 и анторекса. Следовательно, орексиновые пептиды СРМ прямо не участвуют в обеспечении эмоционального реагирования при исследовании феноменов самостимуляции, но опосредуют дофаминергические и глутаматные механизмы подкрепления. Введение антагонистов рецепторов орексина OX1R в СРМ может направленно влиять на механизмы центрального действия психостимуляторов и гипноседативных средств с наркогенным потенциалом. Это дает основание рассматривать антагонисты орексина как возможные перспективные средства профилактики и лечения аддиктивных расстройств. Отсутствие эффектов у орексина и его антагонистов на спонтанную реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса указывает исключительно на модулирующий тип действия обоих агентов на самостимуляцию мозга.

Агонисты дофаминовых рецепторов в терапии алкогольной зависимости: перспективы и ограничения

Шамакина И. Ю., Анохин П. К., Проскурякова Т. В., Шохонова В. А., Разумкина Е. В., Веретинская А. Г., Анохина И. П.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского, ННЦ наркологии — филиал, Москва, shamakina@yahoo.com

Несмотря на разнообразные подходы эффективность лечения алкогольной зависимости на сегодняшний день остается невысокой. В настоящем докладе будут представлены данные исследования, направленного на разработку новых лекарственных средств терапии, основанных на активации центральных дофаминовых D2-рецепторов. В основе предположения о потенциальной эффективности этого класса соединений для лечения алкогольной зависимости лежат: 1) представление о нарушении функций мезолимбической дофаминовой системы мозга, как ключевом факторе риска потребления алкоголя (Анохина, 1988, 2016; Engel, et al., 2014 и др.) и 2) гипотеза о возможности использования в терапии алкогольной зависимости агонистов дофаминовых рецепторов, применяемых в настоящее время в клинической практике при других дофамин-дефицитных состояниях, а именно, болезни Паркинсона и гиперпролактинемии.

Целью данного исследования было выяснение возможности использования селективного агониста дофаминовых D2-рецепторов каберголина для снижения потребления алкоголя и коррекции нарушений на уровне регуляции транскрипции генов дофаминовой системы у хронически алкоголизированных животных с различным уровнем предпочтения алкоголя.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на половозрелых крысах-самцах Wistar. В работе использовали агонист D2-рецепторов каберголин (Tocris bioscience). Потребление алкоголя определяли, используя модель «свободный выбор» между 10 % раствором этанола и водой. Относительный уровень экспрессии мРНК в структурах мезолимбической системы мозга анализировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени после обратной транскрипции (iQTW5, BioRad, Германия). Статистическую обработку данных производили с помощью программного пакета Statistica 6 («Statsoft», США).

Результаты и обсуждение. Для исследования свойств каберголина были отобраны хронически алкоголизированные животные с высоким стабильным уровнем потребления алкоголя, среднесуточные показатели, потребления этанола которых составляли 6,8 ± 0,7 г/кг (Группа 1, $n = 9$) и 7,2 ± 0,6 г/кг (Группа 2, $n = 8$). Животные первой группы в течение 24-х дней получали инъекции каберголина (0,5 мг/кг/сутки, в/б), второй группы — растворителя. Двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA) для повторных измерений показал, что потребление алкоголя в группе животных, получавших каберголин было значимо ниже (фактор «препарат»: $F(1,15) = 59,29$; $p < 0,0001$; фактор «день введения»: $F(12,180) = 1,92$; $p < 0,05$; взаимодействие факторов «препарат» · «день введения»: $F(12,180) = 2,21$; $P < 0,05$). Стабильное снижение потребления алкоголя наблюдалось на фоне повышения уровня экспрессии мРНК D2-рецептора в среднем мозге и стриатуме. Каберголин также увеличивал уровень экспрессии мРНК синаптических белков Snap25 и Vamp2 и нейротрофического фактора BDNF в среднем мозге хронически алкоголизированных животных, что может лежать в основе его анксиолитического и нейропротективного эффектов. В докладе будут обсуждены перспективы дальнейших исследований агонистов дофаминовых рецепторов в качестве препаратов для снижения потребления алкоголя, а также ограничения применения в клинической практике в связи с их нежелательными эффектами и возможные пути решения этих проблем.

Выводы. Настоящее исследование позволяет по-новому взглянуть на возможную сферу применения D2-агонистов и рассматривать D2-рецепторы в качестве потенциальной мишени для направленной терапии алкогольной зависимости.

Гепатопротекторный эффект водно-спиртового экстракта из нативной бересты при интоксикации тетрахлорметаном

Шарапов В. И., Грек О. Р., Иванова В. В.

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, profsharapov@yandex.ru

Актуальность. В сухом экстракте бересты содержится более 70 % бетулина — пентациклического тритерпенового спирта ряда лупана. Как было установлено бетулин и его производные обладают широким спектром фармакологической активности — противовоспалительной, гепатозащитной, антитоксической, противоопухолевой (Жукова Н. А. и соавт., 2005, Иванова В. В. и соавт., 2013).

Цель исследования — сравнительное изучение гепатопротекторного действия сухого экстракта, полученного из нативной бересты на модели острого токсического повреждения печени, вызванного тетрахлорметаном.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на крысах-самцах массой 200 – 250 г. Гепатит моделировали интраперитонеальным введением 50 % масляного раствора CCl_4 в дозе 0,2 мл/100 г массы животного однократно. Для изучения гепатопротекторного действия экстракта из нативной бересты (ЭБН) животных делили на 4-е группы: 1-я группа — интактные животные, 2-я — введение тетрахлорметана, 3-я — предварительное введение ЭБН в дозе 100 мг/кг, 4-я — предварительно введение карсила (препарат сравнения) в дозе 100 мг/кг. На 4-е сутки после введения CCL_4 животных выводили из эксперимента, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (1986). В сыворотке крови измеряли активность матриксных металлопротеаз (ММП-2,7) (Nagase, et al., 1994), белковые фракции, общий белок, концентрацию билирубина, мочевины, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) с использованием наборов (PLIVA-Lachema Diagnosticum, Чехия). Статистическую обработку данных проводили методами параметрической статистики. Различия между группами оценивали с помощью критерия-t Стьюдента. Результаты считали достоверными при p ,05.

Результаты и их обсуждение. На 4-е сутки после введения тетрахлорметана (2-я группа) в сыворотке крови снижалось содержание общего белка до 45,7 ± 5,15 (64,0 ± 3,97, $p < 0,05$), соотношение альбуминов к глобулинам до 1,0 ± 0,09 (1,5 ± 0,15, $p < 0,05$), возрастала доля α_1 и β_2 глобулинов и снижалась доля γ-глобулинов по сравнению с интактными животными (1-я группа).

Предварительное введение карсила (4-я группа) сохраняло содержание общего белка в норме 66,9 ± 5,3 г/л и снижало процентное содержание α_1-глобулинов.

Введение экстракта нативной бересты (ЭБН) снижало содержание β_2-глобулинов и увеличивало содержание γ-глобулинов по сравнению с группой-2 (контроль CCL_4). Активность АлАТ в сыворотке в группе-2 (контроль CCL_4) повышалась в 3,3 раза по сравнению с интактными крысами (1,8 ± 0,26 и 0,55 ± 0,05 ммоль/л/ч соответственно). В группе-4 с профилактическим 5-ти кратным введением карсила активность АлАТ в сыворотке незначительно снижалась (1,6 ± 0,2 и 1,8 ± 0,26 ммоль/л/ч). При предварительном 5-ти кратном введение ЭБН в дозе 100 мг/кг активность АлАТ снижалась до 0,8 ± 0,05 ммоль/л/ч. Активность ММП-2,7 в сыворотке при введении тетрахлорметана возрастала до 252,0 ± 11,8 мкмоль/л/ч по сравнению с контролем (190,4 ± 11,3, $p < 0,05$). На фоне профилактического введения карсила и ЭБН активность ММП-2,7 в сыворотке крови снижалась и приближалась к показателям контроля (контроль-1 — 190,4 ± 11,3; карсил + + CCL_4 — 202,8 ± 19,2 мкмоль/л/ч $p > 0,05$; ЭБН + CCL_4 — 200,3 ± 12,2 мкмоль/л/ч $p > 0,05$).

Выводы. Профилактическое внутрижелудочное введение экстракта из нативной бересты уменьшало повреждение печени вызываемое тетрахлорметаном, что выражалось в снижении активности аланинаминотрансферазы и сохранении белоксинтетических процессов в печени при введении CCL_4. Активность ММП-2,7 в сыворотке крови на фоне введения карсила и ЭБН сохранялась на уровне интактных животных, что свидетельствовало о снижении деструктивных процессов в печени при острой интоксикации тетрахлорметаном.

Пространственная организация и механические свойства лиганд-рецепторных комплексов: новые возможности для регуляции фармакологической активности

Шаронов Г. В.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН; Всероссийский НИИ автоматики имени Н. Л. Духова ГК «Росатом», Москва; Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ, Нижний Новгород

Актуальность. В современной парадигме селективность воздействия лекарств обеспечивается селективным химическим узнаванием определенной белковой мишени. Многие инновационные лекарственные препараты представляют собой высокомолекулярные комплексы белков или наноконтейнеры, мишенями для которых выступают поверхностные клеточные молекулы, преимущественно рецепторы. При этом терапевтическое действие лекарства достигается либо за счет воздействия на сам рецептор, либо вследствие его интернализации вместе с рецептором и высвобождения во внутриклеточное пространство. В последнее десятилетие накопились данные о том, что активность рецепторов и их интернализация определяются не только химическим взаимодействием с лигандом, но и пространственной структурой и механическими свойствами формируемого олигомерного комплекса лиганда с рецептором. Изменение этих свойств олигомерных комплексов является потенциально возможным способом увеличения селективности и активности. Однако фундаментальные принципы такой регуляции пока не понятны.

Цель. Изучить возможность регуляции селективности доставки и активности высокомолекулярных препаратов за счет изменения их структуры и механических свойств. Предложить вероятные механизмы такой регуляции.

Материалы и методы. Анализ литературных и собственных данных о взаимосвязи структуры и механических свойств лиганд-рецепторных комплексов с их активностью и интернализацией.

Результаты и их обсуждение. Анализ литературных данных показал наличие искомой регуляции для рецепторов из разных суперсемейств, среди которых рецепторные тирозиновые киназы, гликозилфосфатидилинозит-заякоренные рецепторы, комплексы Т-клеточных рецепторов, навигационные рецепторы аксонов, интегрины и некоторые другие. Для рецепторов из первых двух групп, эфринового рецептора EphA2 и Т-кадгерина, также есть наши собственные работы, подтверждающие наличие подобной регуляции. Однако, пока нет прямых данных, показывающих механизм зависимости клеточного ответа от пространственной организации лиганд-рецепторных комплексов. Для выявления возможного механизма мы провели сравнительный анализ данных для различных классов рецепторов и сопоставили их с современными представлениями об организации плазматической мембраны и ее взаимодействиями с примембранным цитоскелетом. Проведенный анализ показал, что вероятными механизмами такой регуляции являются влияние на локальный состав липидного бислоя, кривизну мембраны и самоорганизацию примембранного цитоскелета.

Выводы. В данной работе показана возможность регуляции фармакологических свойств высокомолекулярных олигомерных препаратов за счет структуры и жесткости олигомера. Предложены вероятные механизмы такой регуляции.

Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция

Шварц Г. Я.

ООО Тева, Москва, g shvarts@mail.ru

Нарушение образования гормонов и их дефицит являются важными причинами многих заболеваний человека. Дефицит одного из них — D-гормона (традиционно обозначаемый как дефицит витамина D), обладающего широким спектром биоло-

гических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций, также имеет негативные последствия и лежит в основе ряда патологических состояний и заболеваний, либо является звеном их патогенеза (Шварц Г. Я. и соавт., 2005). Термин «витамин D» в определенной степени условен. Он объединяет группу сходных по химическому строению (секо-стероиды) существующих в природе нескольких веществ (холекальциферол — витамин D3, эргокальциферол — витамин D2, дигидротахистерол — витамин D4 и др.). Витамин D относят к группе жирорастворимых витаминов, однако, в отличие от всех других витаминов он: а/лишь в незначительном количестве поступает в организм с пищей, б/ образуется главным образом в коже из 7-дегидрохолестерола под влиянием УФ-облучения (0,3 – 1,0 мкг/сут) в/ биологически не активен, г/ за счет 2-х ступенчатого гидроксилирования в организме (CYP2R1, CYP27B1) превращается в активную гормональную форму — 1α,25(OH)2D3. Вызываемые им биологические эффекты обусловлены связыванием со специфическими ядерными рецепторами, локализованными в клетках различных тканей и органов и регуляцией транскрипции около 1000 генов, преимущественно участвующих в поддержании кальциевого гомеостаза (абсорбция Ca в ЖКТ и его реабсорбция в почках), пролиферации и дифференцировки клеток, функционировании гладких и скелетных мышц, иммунной системы и т.д. В этом отношении витамин D ведет себя как истинный стероидный гормон.

Согласно данным эпидемиологических исследований более 1,5 млрд жителей Земли имеют дефицит витамина D (ДВD), в качестве причин которого рассматривают как демографические (постарение населения), так и экологические (изменение климата и снижение инсоляции) изменения, происходящие в последние годы. По данным исследований от 40 до 100 % пожилых людей в США и странах Европы имеют ДВD. Он регистрируется и у значительного числа детей и молодых взрослых. Различают два основных типа ДВD. Первый из них обусловлен дефицитом/недостаточностью витамина D — природной прегормональной формы, связанной с недостаточным пребыванием на солнце и его поступления с пищей. Подобная ситуация наблюдалась ранее, главным образом у детей и являлась по сути синонимом рахита. В настоящее время из-за изменившейся во второй половине XX в. демографической ситуации ДВD нередко имеет место у лиц пожилого возраста, особенно у проживающих в странах и на территориях с низкой естественной инсоляцией, имеющих несбалансированный пищевой рацион и с низкой физической активностью. Другой тип ДВD характеризуется снижением рецепции гормона в тканях, резистентностью к нему, снижением числа специфических рецепторов и рассматривается как одна из характерных особенностей старческого возраста.

В многочисленных эпидемиологических и клинических исследованиях установлено наличие отчетливой взаимосвязи между ДВD и распространенностью ряда метаболических заболеваний скелета (остеопороз и др.), сердечно-сосудистых, инфекционных, онкологических, аутоиммунных заболеваний, туберкулеза и др. В этой связи для коррекции ДВD используют ряд лекарственных препаратов на основе природных форм витамина D (нередко содержащих дополнительно соли Ca), его активного метаболита — 1α,25(OH)2D3 (кальцитриол), его аналогов и производных — альфакальцидол, доксесальциферол, кальципотриол, максасальцитол, парикальцитол и др. Их механизм действия сходен с природным D-гормоном. Они нашли применение при лечении разных типов и форм остеопороза, саркопении, вторичного гиперпаратиреоза, гипотиреоза, псориаза, рахита и остеомаляции. Проходят крупные клинические исследования этой группы лекарственных средств при лечении артериальной гипертензии, онкологических заболеваний, рассеянного склероза, бронхиальной астмы, туберкулеза, системных заболеваний соединительной ткани и др.

Литература

Шварц Г. Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, — 2005. — 152 с.

Модифицированные фрагменты обестатина FNAP*VEP* и FNAP*EP*: сравнение влияния на массу тела, поведение и болевой порог

[1]Швырева Е. А., [1]Маслова М. В., [1,2]Граф А. В., [1]Маклакова А. С., [1]Соколова Н. А., [1,3]Каменский А. А., [3]Мясоедов Н. Ф.

[1]МГУ им. М. В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных; [2]Московский физико-технический институт, факультет нано-, био-, информационных и когнитивных технологий; [3] Институт молекулярной генетики РАН, Москва, alenfff@mail.ru

Актуальность. В настоящее время широко распространена проблема избыточного веса и ожирения, а также растет число заболеваний, связанных с этими патологиями. Таким образом, крайне актуальным направлением фармакологии является поиск потенциальных препаратов, корректирующих массу тела, в частности поиск эндогенных пептидных регуляторов или их модификаций. Изменение массы тела влечет нарушение ряда физиологических показателей, например, локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, тревожности, а также порога болевой чувствительности. Поэтому при поиске пептидных регуляторов веса необходимо учитывать их влияние не только на массу тела, но и сопутствующие изменения поведения и порога болевой чувствительности.

Цель исследования — сравнение влияния двух потенциальных пептидных регуляторов аппетита — модифицированных фрагментов обестатина FNAP*VEP* и FNAP*EP* — на массу тела, потребление корма и воды, а также на ряд поведенческих характеристик и порог болевой чувствительности.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wistar весом 250 – 300 г (n = 40). Животных содержали в индивидуальных камерах в условиях *ad libitum*. Ежедневно проводили регистрацию массы тела, потребления корма и воды. Опытным группам интраназально хронически (в течение 5 суток) вводили исследуемые пептиды (FNAP*VEP* или FNAP*EP*) в дозе 10 нмоль/кг. Контрольные животные получали соответствующий объем физиологического раствора. Через сутки и через неделю после прекращения введения веществ регистрировали уровень локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности в тесте «Открытое поле», уровень тревожности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», а также порог болевой чувствительности в тесте «Tail Flick».

Результаты и их обсуждение. Пептид FNAP*VEP* значимо снижал массу тела на 1,7 % (6,8 г) уже на следующий день после первого введения, при этом эффект сохранялся в течение 6 суток, как на фоне введения вещества, так и спустя двое суток после его прекращения. Однако влияний на потребления корма и воды при этом выявлено не было. Под действием FNAP*EP* значимое снижение массы на 6,5 % (19,5 г) проявлялось отставлено, через неделю после прекращения хронического введения вещества. При этом регистрировали значимое снижение потребления корма на 54 % (10,8 г) и воды на 25,5 % (7,7 г).

Анализ поведенческой активности и порога болевой чувствительности не выявил влияний FNAP*VEP* на регистрируемые показатели. В то же время FNAP*EP* значимо снижал локомоторную и ориентировочно-исследовательскую активность в тесте «Отрытое поле», а в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» демонстрировал достоверное увеличение коэффициента риска и снижение коэффициента тревожности. Кроме того, FNAP*EP* приводил к увеличению порога болевой чувствительности, причем эти эффекты проявлялись как через сутки после прекращения хронического введения пептида, так и спустя неделю, когда имело место значимое снижение массы тела.

Выводы. Таким образом, отставленный анорексигенный эффект пептида FNAP*EP* сопровождается нарушениями поведения и порога болевой чувствительности экспериментальных животных. В то же время пептид FNAP*VEP* оказывает влияние только на массу тела, не затрагивая другие физиологические характеристики, что позволяет считать его более перспективным корректором веса.

Фармакокинетические характеристики пептидов АКТГ(6-9)-PGP и 5-oxo-Pro-Arg-Pro

Шевченко В. П., Шевченко К. В., Нагаев И. Ю., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф.

Институт молекулярной генетики РАН, Москва, nagaev@img.ras.ru

Актуальность. Пептиды His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro [АКТГ(6-9)-PGP] и 5-oxo-Pro-Arg-Pro (5-oxo-PRP) являются биологически активными пептидами [1]. Они обладают ноотропной и анксиолитической активностью, влияют на жизнеспособность клеток. Показано положительное биологическое воздействие АКТГ(6-9)-PGP на жизнеспособность глиальных клеток коры больших полушарий мозга крыс в условиях искусственно вызванного ишемического инсульта [2].

Целью данной работы являлось определение основных фармакокинетических характеристик АКТГ(6-9)-PGP и 5-oxo-PRP.

Для этого была разработана методика введения трития в АКТГ(6-9)-PGP (26 Ки/ммоль) и 5-oxo-PRP (60 Ки/ммоль). Определены максимальные количества АКТГ(6-9)-PGP и 5-oxo-PRP в крови 0,032 и 0,39 % (при интраназальном введении, и/в) *и* 0,115 и 5,67 % (при внутривенном введении, в/в), в мозге 0,0013 и 0,0039 % (при и/в) *и* 0,0016 и 0,0156 % (при в/в) от введенного количества меченого пептида у крыс. Рассчитаны значения фармакокинетических параметров для в/в и и/в АКТГ(6-9)-PGP [C_{max} (нг/мл) 1,90 и 1,00, T_{max} (мин) 5 и 120, K_{el} (мин$^{-1}$) $11{,}6 \cdot 10^{-3}$ и $9{,}7 \cdot 10^{-3}$, $T_{1/2}$(el) (мин) 85 и 71, AUC_{∞}(нг/мл·мин) 125 и 198, MRT (мин) 108 и 131, V_1 (мл/кг) 25090 и 33830, V_{SS} (мл/кг) 62690 и 52460, Cl (мл/мин·кг) 579 и 371 соответственно]. Установлено, что через 120 мин после введения АКТГ(6-9)-PGP его максимальная концентрация достигает 1,0 нг/мл. Показатели, характеризующие скорости абсорбции и элиминации оказались весьма близкими по величине. Расчетное время полной абсорбции АКТГ(6-9)-PGP из слизистой носовой полости составило 161 мин Значения констант скорости элиминации и времени нахождения пептида в организме оказались несколько большими, чем соответствующие показатели, полученные для в/в. При этом значение общего клиренса несколько уменьшилось. Расчет абсолютной биодоступности АКТГ(6-9)-PGP показал высокое значение этого параметра, что указывает на относительно хорошее всасывание пептида в кровь при и/в. Используя данные по определению концентрации 5-oxo-PRP в крови у крыс рассчитаны фармакокинетические параметры при и/в [D (нг/кг) 165300, T_{max} (мин) 28,7, C_{max} (нг/мл) 15,9, $T_{1/2}$(res) (мин) 9,9, $T_{1/2}$(el) (мин) 48,7, K_{res} (мин$^{-1}$) 0,07, K_{el} (мин$^{-1}$) 0,014, Cl (л/мин) $33{,}0 \cdot 10^{-3}$, V_1 (л) 2,32, $AUC_{0\text{-}\infty}$(нг/мл)·мин 1682, F_{abs} (%) 27,2] и в/в [D (нг/кг) 165300, C_0 (нг/мл) 327,4, $T_{1/2}$(el) (мин) 13,1, K_{el} (мин$^{-1}$) 0,053, *MRT* (мин) 18,9, Cl (л/мин) $9{,}0 \cdot 10^{-3}$, V_1 (л) 0,17, $AUC_{0\text{-}\infty}$(нг/мл·мин) 6188].

Выводы. Анализ полученных результатов указывает на то, что значения параметров типичны для коротких пептидов. В целом, полученные результаты указывают на перспективность использования и/в для эффективной доставки пептидов в головной мозг.

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология», № госрегистрации 01201353020 и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий».

Литература

1. Андреева Л. А., Гривенников И. А., Гаврилова С. А. и соавт. Патент № 2443711 (27.02.2012, Бюл. № 6). Заявка № 2011103680/10, 02.02.2011.
2. Кошелев В. Б., Гаврилова С. А., Фадюкова О. Е. и соавт. Сборник тезисов докладов II Научная конференция «Физиологическая активность регуляторных пептидов» посвященная 90-летию со дня рождения академика РАМН Игоря Петровича Ашмарина, г. Москва, Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, 18 сентября 2015 года, с. 14.

Изучение цитотоксичности пептида 5-oxo-Pro-Arg-Pro

[1]Шевченко К. В., [1]Вьюнова Т. В., [2]Рыбалкина Е. Ю., [1]Андреева Л. А., [2]Нагаев И. Ю., [2]Шевченко В. П., [3]Безуглов В. В., [3]Акимов М. Г., [4]Ушакова Н. А., [4]Мясоедов Н. Ф.

[1]*Институт молекулярной генетики РАН, Москва, ATRegister@mail.ru;*
[2]*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Kate Rybalkina@mail.ru;*
[3]*Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, akimovmike@yandex.ru;*
[4]*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, Москва, naushakova@gmail.com*

Проблема безопасности новых лекарственных препаратов — одна из важнейших при внедрении в медицинскую практику.

Целью данной работы было изучение цитотоксичности пептида 5-oxo-Pro-Arg-Pro (5-oxo-PRP), который оказался активен в отношении глутамат-эргических нейронов и обладает модуляторной активностью в отношении мест специфического связывания глутамата. 5-oxo-PRP вызывает снижение тревожности. Показано, что 5-oxo-PRP повышает антикоагулянтно-фибринолитический фон плазмы крови и снижает агрегацию тромбоцитов [1]. Существуют разные методы оценки жизнеспособности клеточных культур. В данной работе использовались методы, основанные на применении красителей, меняющих спектр поглощения при метаболизме клеток. В качестве модели была выбрана линия человеческой эмбриональной почки HEK 293 (ATCC CRL-1573). Данная линия клеток обладает низкой туморигенностью, и потому может считаться токсикологической моделью. Для хронической и субхронической цитотоксичности использовали концентрацию трипептида 5-oxo-PRP 1,5 мг/мл, для острой цитотоксичности — 75 мг/мл. Результаты были обработаны статистическими методами. Исследования показали, что долговременная инкубация (14 и 28 дней) клеток с 1,5 мг/мл трипептида не приводит к достоверному изменению жизнеспособности клеток. При этом увеличение концентрации пептида до 75 мг/мл существенным образом стимулирует пролиферацию. Кроме проверки на цитотоксичность, трипептид проверили, будет ли он защищать клетки нейробластомы SH-SY5Y от действия нейротоксина MPP+. Установлено, что при концентрации нейротоксина 1 мМ протективное действие трипептида не выявляется. Но при одновременном повышении концентрации нейротоксина и трипептида протективное действие последнего может быть достоверно определено, причем оно зависит от количества добавленного трипептида. Полученные результаты однозначно показали, что этот трипептид не является цитотоксичным, и может являться кандидатом на роль лекарственного препарата.

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий».

Литература

Мясоедов Н. Ф., Ляпина Л. А., Андреева Л. А., Оберган Т. Ю., Григорьева М. Е., Шубина Т. А. «Оксопролиновые короткие пептиды — потенциальные фармакологические средства гиполипидемического и антитромботического действия» //Биомедицинская химия (принята к печати).

Валидация методики количественного определения соединения ГМЛ-1 в плазме крови крыс с использованием хроматомасс-спектрометрии

Шевченко Р. В., Новицкий А. А., Бочков П. О., Грибакина О. Г., Жердев В. П.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, rmn.shev@gmail.com

Актуальность. Валидация методик количественного определения лекарственных веществ (ЛВ) в биологических образцах на этапе доклинического изучения их фармакокинетики является одним из основных требованием надлежащей лабораторной практики (GLP); Приказа Минздрава РФ № 199н. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» (2016); Национального стандарта РФ ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и стандартных операционных процедур лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова».

Цель: валидация методики количественного определения ГМЛ-1 в плазме крови крыс с использованием хроматомасс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС). Материалы и методы: фармацевтическая субстанция ГМЛ-1 — *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1, 2-*a*]пиразин-3-карбоксамид. Исследование выполнено на высокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-селективным детектором типа «ионная ловушка» модели «Agilent 1200 Series LC/MSD Ion Trap» («Agilent», США) с автосемплером, внешним источником ионов с ионизацией электроспреем и системой обработки данных «ChemStation». Матрицей для приготовления калибровочных стандартов (Стд) ГМЛ-1 служила плазма крови крыс, использовались следующие калибровочные Стд: 50, 75, 100, 250, 500, 750, 1000 нг/мл. Жидкость-жидкостную экстракцию осуществляли метиленом хлористым в течение 20 мин Концентрации ГМЛ-1 в пробах определяли методом абсолютной калибровки. Результаты и их обсуждение: время удерживания ГМЛ-1 составило ~2,0 мин. Селективность: при тестировании 10 образцов матрицы потенциально мешающие вещества не оказывали влияния на анализ ГМЛ-1. Линейность и чувствительность: калибровочная кривая построена на семи Стд, охватывающих ожидаемый диапазон концентраций ГМЛ-1 в плазме крови крыс (50 – 1000 нг/мл). Стд 50 нг/мл был принят в качестве предела количественного определения, т.к. показания Стд на нижнем пределе количественного определения (НПКО) были не менее, чем в 5 раз выше показаний пробы интактной плазмы крови. Значения Стд на уровне НПКО были дискретными и воспроизводимыми с точностью 10,49 % (не выше 20 %), и воспроизводимостью 99,51 % (80 – 120 %). Предел обнаружения ГМЛ-1 — 25,0 нг/мл. Зависимость величины хроматографического пика от концентрации ГМЛ-1 калибровочных Стд была линейной в диапазоне концентраций. Использовалась линейная аппроксимация. Коэффициент корреляции для 5 калибровок был выше 0,99. Правильность и воспроизводимость внутри одной аналитической серии оценивались по результатам анализов образцов контроля качества (КК) с концентрациями ГМЛ-1 50, 100, 250, 500 и 1000 нг/мл в 6 повторениях. Расчет концентраций образцов КК проводился по калибровочной кривой, полученной в составе той же серии. Воспроизводимость — средние значения концентрации образца КК не превышали 15 % от теоретической величины, кроме значений на уровне НПКО (отклонение ≤ 20 %); правильность — C. V. % значений концентраций каждого образца КК ≤ 15 %, кроме значений НПКО (≤20 %). Процент извлечения ГМЛ-1 из плазмы крови — 83,63 %. Для оценки стабильности соединения в плазме крови использовались образцы КК, содержащие 50, 250 и 1000 нг/мл, хранившиеся при комнатной температуре и дневном свете после пробоподготовки 8 ч. Анализ образцов проводили вместе со свежеприготовленными образцами в составе одной аналитической серии.

Выводы. проведена валидация аналитической методики количественного определения соединения ГМЛ-1 в плазме крови крыс методом ВЭЖХ-МС. НПКО методики составил 50 нг/мл. Правильность и воспроизводимость результатов соблюдались во всем интервале исследуемых концентраций. При комнатной температуре пробы стабильны после пробоподготовки на протяжении 8 ч.

Оценка нейропротективного действия модифицированного эксенатида на модели диабетической нейропатии у крыс

[1,2]Шекунова Е. В., [1,2]Кашкин В. А., [2]Мужикян А. А., [2]Макарова М. Н., [2]Макаров В. Г.

[1]*Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана ПСПГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, shekunova.ev@doclinika.ru;*
[2]*ЗАО «Институт экспериментальной фармакологии», Ленинградская обл., Кузьмоловский.*

Актуальность. Метаболические изменения, возникающие на фоне длительно текущего сахарного диабета (СД) 2 типа, могут стать причиной развития ряда патологий. Более чем у 50 % пациентов, страдающих сахарным диабетом, диагностируется диабетическая полинейропатия. Частым осложнением СД является развитие когнитивного дефицита, причиной которого могут стать патологические изменения центральной нервной системы. Данные последних лет указывают на перспективность применения препаратов — аналогов инкретиномиметиков в качестве нейропротекторных средств.

Целью этого исследования было изучение нейропротекторных свойств нового синтетического аналога эксендина-4, содержащего олигоаргининовый вектор (Амидопептид Д), на крысах с индуцированным СД 2 типа в сравнении с коммерчески доступным препаратом Баета® (эксендин-4).

Материалы и методы. Экспериментальный СД индуцировали введением стрептозотоцина. В течение 80 дней животные с СД получали Амидопептид Д в трех дозах (0,1; 1 и 10 мкг/кг, подкожно) или препарат сравнения Баета® (1 мкг/кг, подкожно), контрольная группа получала растворитель. Материал для гистологического и иммуногистохимического исследования забирали через 40 и 80 дней введения препаратов. В периферической нервной системе (седалищный нерв) и центральной (гиппокамп, фронтальная кора, мозжечок) определяли уровень экспрессии белков S100 и MBP (основной белок миелина). В тканях седалищного нерва также измеряли площадь ядер Шванновских клеток и площадь поперечного сечения волокон.

Результаты и их обсуждение. В периферическом нерве СД привел к снижению площади поперечного сечения нервных волокон (40-й и 80-й день), снижению экспрессии MBP (80 день) и увеличению площади ядер Шванновских клеток (40 день). Экспрессия белка S100 в периферическом нерве не изменилась. На фоне введения Амидопептида Д наблюдалось увеличение площади сечения волокон уже через 40 дней применения, в то время как аналогичные результаты были достигнуты при применении Баеты® только на 80-й день терапии. Площадь ядер Шванновских клеток на 40-й день терапии снизилась при введении Амидопептида Д в дозе 1 мг/кг. Как Амидопептид Д (10 мкг/кг), так и Баета® увеличивали экспрессию MBP в седалищном нерве. В головном мозге животных с СД, не получавших лечения, наблюдалось снижение экспрессии MBP во всех исследованных структурах, увеличение экспрессии S100 — в мозжечке (40-й и 80-й дни) и гиппокампе (40-й день). На 80-й день терапии с применением Амидопептида Д и Баеты наблюдалось увеличение экспрессии MBP в коре. В мозжечке и гиппокампе экспрессия MBP увеличилась только в группах, получавших Амидопептид в дозах 1 и 10 мкг/кг. В мозжечке и гиппокампе на 40-й день терапии экспрессия S100 снизилась на фоне ведения Амидопептида Д и Баеты. К 80-му дню терапии экспрессия S100 в мозжечке снижалась только в группах, получавших Амидопептид Д (1 и 10 мкг/кг).

Выводы. Полученные результаты показали, что Баета® и модифицированный эксендин-4 снизили выраженность вызванных развитием СД патологических изменений центральной и периферической нервной системы. Амидопептид Д показал более высокую эффективность в отношении активации процессов ремиелинизации нервной ткани, чем препарат Баета®.

Эволюция представлений о механизмах действия лекарственных веществ: от молекул к фармакоэпигеномике

Шимановский Н. Л.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, shimannn@yandex.ru

В настоящее время достигнут значительный прогресс в выяснении механизмов действия лекарственных веществ, основанный на принципах химического соответствия молекул-партнеров: молекулы низкомолекулярного лекарственного вещества и макромолекулы рецептора и последующем каскаде конформационных изменений белковых структур, ведущих к изменению функционирования клетки.

Известные уже многие десятилетия сведения о гетерогенности рецепторов, определяющие возможности создания лекарственных веществ с избирательной активностью, в последние годы были расширены данными о фармакогеномике рецепторных структур, а также ферментов, ответственных за метаболизм и транспорт лекарственных веществ, которые стали основой персонализированной медицины. Поэтому сейчас исследователи уделяют специальное внимание не только генетическим детерминантам рецепторов лекарственных веществ, но и их изменчивости в процессе жизни пациента, т.е. вопросам фармакоэпигеномики. Все чаще мы получаем данные об изменении со-

отношения подтипов рецепторов при той или иной патологии. В частности, нами показано, что при эндометриозе — патологическом процессе, формирующемся на фоне нарушенного гормонального и иммунного гомеостаза и характеризующимся ростом и развитием ткани, аналогичной по структуре и функции эндометрию, за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки.

При разделении пациенток эндометриозом на 3 группы в зависимости от степени тяжести заболевания было обнаружено, что экспрессия рецепторов прогестерона изоформы А (ПР-А) была снижена больных эндометриозом на 65 %, 93 % и 95 % соответственно в группах больных с легкой, средней и тяжелой формами эндометриоза по сравнению с нормой ($p < 0,05$). Экспрессия рецептора прогестерона изоформы В (ПР-В) при эндометриозе уменьшалась намного сильнее (более, чем на 99 %). В данном исследовании также было отмечено изменение соотношения экспрессии ПР-А и ПР-В у пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой. В группе пациенток тяжелой формой эндометриоза отношение экспрессия (ПР-А)/экспрессия (ПР-В) составило в среднем 819, в группах пациенток со средней и легкой степенью тяжести эндометриоза — в среднем 415, в группе контроля в среднем 31. При трансформации клеток в опухолевые также наблюдается нарушение соотношения синтеза изоформ рецептора прогестерона с преобладанием А-формы. Так как ПР-А является функциональным антагонистом ПР-В, то преобладание ПР-А над ПР-В может обусловливать резистентность ткани к прогестерону. В этой связи весьма интересно, что, влияя на процессы транскрипции путем метилирования ДНК или ацетилирования гистонов, можно изменять экспрессию генов тех или иных гормональных рецепторов и изменять чувствительность ткани к лигандам с рецепторным механизмом действия.

Принципиальной для клетки является активация транскрипции генов, ответственных за пролиферацию и дифференцировку. Данные эффекты гестагенов и эстрогенов реализуются при участии сигнальных путей (МАРК, ERK, Akt, Stat5), которые также регулируются ростовыми факторами и цитокинами, что обеспечивает достаточную степень надежности выживания клетки. При нарушении многоступенчатой системы контроля пролиферации, процессов фосфорилирования рецепторов с их инактивацией возникает опасность канцерогенеза или развития других горомонзависимых заболеваний.

Изучение анксиолитического эффекта диазепама и афобазола у мышей BALB/c в условиях острого плавательного стресса

Шимширт А. А., Калинина Т. С., Королёв А. О., Кудряшов Н. В., Волкова А. В., Воронина Т. А.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, spring05-79@yandex.ru

Актуальность. В настоящее время сформировалось понимание важной роли системы синтеза эндогенных нейроактивных стероидов в формировании эмоциональных и поведенческих реакций, а также в адаптивном ответе на стресс. Синтез нейростероидов происходит путём активации митохондриальным транслокационным белком 18 кДа (МТБ18) транспорта холестерола внутрь митохондрий. В последующем, в ходе каскада интрамитохондриальных и цитоплазматических реакций, образуется ряд позитивных и негативных лигандов $ГАМК_A$-рецеторов, в том числе агонист $ГАМК_A$-рецептора аллопрегнанолон. Изменения уровней эндогенного аллопрегнанолона оказывают воздействие на течении эмоциональных расстройств и стресс-реакций у млекопитающих [1]. Афобазол (Аф), селективный анксиолитик с нейропротективным эффектом, являясь лигандом σ1-рецепторов, способен предотвращать стресс-индуцированное снижение связывания бензодиазепинового сайта $ГАМК_A$-рецептора [2].

Целью данного исследования стало изучение влияния острого стресса, вызванного вынужденным плаваньем, и ингибированием МТБ18 на реализацию анксиолитических эффектов неселективного полного агониста $ГАМК_A$-рецепторов диазепама (Дз) и Аф у самцов мышей BALB/c в условиях теста «открытое поле» (ОП).

Методы. Процедура вынужденного плавания (10 мин, 25 ± 2 °С) была использована для моделирования острого стресса (ОС). Селективный антагонист МТБ18, РК11195 был использован для ингибирования нейростероидогенеза. Оценка тревожных реакций выполнялась в ОП, путём определения коэффициента ориентировочно-исследовательской реакции ($К_{ОИР}$) при суммации горизонтальной и вертикальной двигательной активности, числа обследованных отверстий у подвергнутых ОС (через 15 мин, 1 и 24 ч) и у не подвергнутых ОС мышей. РК11195 (5 мг/кг, в/б) вводили за 1 ч до тестирования. Эффекты Дз (1 мг/кг, в/б) или Аф (1 мг/кг, в/б) оценивались при моно- и комбинированном с РК11195 введении у мышей, не подвергнутых ОС, и групп через 24 ч после ОС.

Результаты и их обсуждение. ОС вызывал бифазное изменение в $К_{ОИР}$ (15 мин — 9,0 ± 1,8, 1 ч — 13,1 ± 3,3, 24 ч — 29,2 ± 2,3) у стрессированных животных по сравнению с не подвергавшимися ОС мышами (21,8 ± 1,1; $p \leq 0,05$). Эффект Дз не зависел от ОС, тогда как действие Аф наблюдалось через 24 ч, но не через 1 ч после ОС. У мышей, не подвергнутых ОС, РК11195 полностью подавлял анксиолитический эффект Аф, что не наблюдалось через 24 ч после ОС. Действие Дз не зависело от активности МТБ18 у животных без ОС. Однако применение РК11195 у мышей через 24 ч после ОС ослабляло анксиолитический эффект Дз ($p \leq 0,05$). Это может указывать на наличие нейростероидного компонента в механизме анксиолитического действия Аф у мышей BALB/c. Таким образом, можно предположить, что МБТ18 участвует в обеспечении индуцируемых кратковременным ОС изменений фармакодинамики изученных анксиолитиков.

Выводы. Анксиолитические свойства Дз (1 мг/кг, в/б) у мышей BALB/c сохраняются независимо от периода (1 ч и 24 ч) после острого плавательного стресса. Анксиолитические свойства Аф (1 мг/кг, в/б) не выявляются через 1 ч, но усиливаются через 24 часа после острого плавательного стресса.

Литература

1. Sarkar J. et al. The journal of neuroscience. 2011; 31(50): 18198 – 18210.
2. Середенин С. Б. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009; 1: 3 – 11.

Особенности формирования алкогольной мотивации при 23-х месячном потреблении этанола макаками резус

[1]Шмалий А. В., [1]Павлова Л. Е., [1]Чугуев Ю. П., [2]Коваленко В. В., [3]Федорченко В. И., [1]Лапин Б. А.

[1]*НИИ медицинской приматологии;*
[2]*Сочинский государственный университет, Сочи, Россия;*
[3]*ВГОУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина; shmaliy.a.v@gmail.com*

Благодаря физиологической, поведенческой и социальной схожести с человеком приматы могут быть использованы для изучения биологических механизмов формирования алкогольной зависимости. Большая продолжительность жизни у приматов по сравнению с мелкими лабораторными животными позволяет выполнять комплексные исследования для определения отставленных долгосрочных последствий воздействия этанола, включая эпигенетические изменения.

Цель работы — создание экспериментальной модели алкогольной зависимости на лабораторных приматах с помощью этологических и биохимических методов исследования для изучения патофизиологических механизмов формирования влечения к этанолу и поиска средств эффективной коррекции алкогольной зависимости.

Опыты выполнены на 6 клинически здоровых молодых половозрелых самцах макак резус (*Macaca mulatta*) в возрасте 6 – 9 лет, содержащихся в индивидуальных клетках в питомнике ФГБНУ «НИИ медицинской приматологии» г. Сочи. На этапе инициации формирования алкогольной мотивации (сессии доступа к раствору этанола 1-160) самцам предоставляли ограниченный доступ 1 ч/сутки к раствору этанола с постепенным увеличением содержания этанола в растворе от 1,0 до 6,0 об. %, добавлением фруктовых подсластителей, периодическим лишением доступа к этанолу и использованием разных режимов пищевого подкрепления. На этапе формирования устойчивой алкогольной мотивации (сессии доступа к раствору этанола 161-516) обезьяны получали 4 %-раствор этанола без подсластителя 24 ч/сутки при свободном доступе к воде. На этапе ограниченного доступа к раствору этанола регистрацию потреб-

ляемого этанола осуществляли 1 раз в сутки, 5 раз в неделю. На этапе неограниченного доступа — 7 дней в неделю. На этапе формирования устойчивой алкогольной мотивации, когда животные имели неограниченный доступ к раствору этанола (сессии 367, 368, 471, 473, 478) в 9,00, 11,00, 13,00, 15,00 17,00, 19,00 и в 21,00 часов у животных в сыворотке крови был определен уровень алкоголя ферментным методом по конечной точке, с использованием коммерческого стандартного набора фирмы High Technology, Inc (USA) на полуавтоматическом анализаторе BioChem SA, фирмы High Technology, Inc (USA).

Установлено, что обезьяны отдавали предпочтение 4 %-раствору этанола с добавкой «мультифрукт», демонстрируя выраженные индивидуальные различия в потреблении этанола как при отсутствии пищевого подкрепления (от 0,191 ± 0,017 до 0,57 ± 0,083 г/кг), так и при его наличии (до 1,003 ± 0,049 г/кг), при этом при неограниченном доступе к стандартному корму отмечалось усилению алкогольной мотивации ($p < 0,001$). Неограниченный доступ к 4 %-му раствору этанола (сессии 161-516) способствовал увеличению потребления этанола до 1,223 ± 0,088 г/кг ($p < 0,05$). Алкогольные депривации не изменяли характер алкогольного поведения животных. Уровень алкоголя в крови коррелировал с потреблением этанола макаками резус ($r_p = 0,648$, $p < 0,001$). Выявленные различия в предпочтении алкоголя соответствуют ранее полученным данным о выделении среди обезьян субпопуляций с выраженным влечением (10 %), с умеренным влечением (40 %), слабым и/или полным отсутствием влечения к этанолу (50 %) [Baker E. J. et al., 2017].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о влиянии средовых факторов на формирование алкогольной мотивации и о валидности разработанной экспериментальной модели алкогольной зависимости на приматах. Выраженные индивидуальные отличия в предрасположенности обезьян к потреблению алкоголя позволяют использовать данный вид животных для выявления и оценки значимости факторов риска, связанных с фенотипами формирования алкогольной зависимости.

Оценка эффективности афобазола в коррекции когнитивных нарушений в контексте межполушарной асимметрии мозга у пренатально алкоголизированных крыс

Шредер О. В., Мокрова Е. Д., Забродина В. В., Дурнев А. Д.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, olga_shreder@list.ru

Актуальность. Коррекция и оценка отклонений у потомства, подвергнутого пренатальному воздействию алкоголя, является значимой проблемой современной науки.

Цель. Оценка влияния афобазола на обучаемость потомства крыс с разным профилем моторной асимметрии после пренатального воздействия алкоголя.

Материалы и методы. В работе использовали беспородных белых беременных крыс, которых распределяли случайным образом в одну из 5 групп: контрольная (1 группа, физиологический раствор), модельная (2 группа, 40 % этиловый раствор, per os), группа постнатального лечения (3 группа, афобазол в дозе 200 мг/кг, per os в период вскармливания крысят) и две группы пре- и постнатального лечения (4 и 5 группы, афобазол в дозах 1 и 10 мг/кг, per os). Исследование когнитивной деятельности проводили на модели формирования пищедобывательного навыка в условиях свободного выбора установка «Т-лабиринт». Типизацию животных на «правшей», «левшей» и «амбидекстров» проводили в 1 день тестирования на основе свободного выбора правого или левого поворота в лабиринте в течение 5-ти повторных побежек, в соответствии со стандартным методом расчета коэффициента моторной асимметрии. Для объективной оценки обучаемости и пространственной ориентировки использовали суммарный показатель времени достижения пищевого подкрепления $AUC_{1–5\ день}$.

Результаты и обсуждение. Контрольные и опытные животные в 1-й день тестирования осуществляли локальное знакомство со средой Т-лабиринта и брали пищевое подкрепление в кормушках при первом обнаружении. Расчет коэффициента моторной асимметрии при первичной оценке показал следующее соотношение крыс по типу доминирования полушарий, то есть правши/левши/амбидекстры: у самок в 1 группе 3/3/4, во 2 группе — 9/1/0, в 3 группе — 5/1/4, в 4 группе — 2/6/2, в 5 группе 5/5/0, соответственно; у самцов в 1 группе 2/4/4, во 2 группе — 4/3/3, в 3 группе — 2/5/3, в 4 группе — 5/5/0, в 5 группе 5/5/0, соответственно. Были установлены значимые различия по времени достижения пищи ($AUC_{1–5\ день}$) между группами. Самки и самцы модельной группы отличались от контрольных животных удлинением времени достижения пищевого подкрепления на фоне повышенной двигательной активности и импульсивности, что указывает на нарушение психофизиологической адаптации. Использование афобазола (IV и V группы) приводило к снижению нарушений когнитивной деятельности у потомства пренатально алкоголизированных крыс.

Наряду с межгрупповыми различиями у потомства крыс были установлены внутригрупповые различия по способности к обучению, скорости достижения цели и адаптационных возможностей. Это сделало целесообразной оценку поведения и когнитивных способностей крыс типированных на «правшей», «левшей» и «амбидекстров». У контрольных самцов «правшей», «левшей» и «амбидекстров» $AUC_{1–5}$ составил 52,7/34,2/47,6, соответственно. У модельных самцов «правшей» и «левшей» был зарегистрирован низкий показатель обучаемости $AUC_{1–5}$ = = 102,1/156,2 сек, соответственно. Также у самцов «амбидекстров» 3 группы показатель обучаемости $AUC_{1–5}$ составил 111,9 сек. У контрольных самок суммарный показатель времени достижения пищи ($AUC_{1–5}$) у «правшей», «левшей» и «амбидекстров» составил 26,4/32,9/35,4, соответственно. У самок «правшей» и «левшей» 3 группы — $AUC_{1–5}$=48,2/35,4 сек, 4 группы — $AUC_{1–5}$ = 67,9/54,7 сек и 5 группы — $AUC_{1–5}$ = = 35,4/32,1 сек, в отличие от «амбидекстров» 3 группы — $AUC_{1–5}$ = 79,9 сек — и 4 группы — $AUC_{1–5}$ = 90,9 сек, наблюдалось значимое снижение показателя времени достижения пищи по сравнению с высокими значениями в модельной группе крыс (2 группа) — $AUC_{1–5}$ = 90,4/75,9 сек.

Выводы. Было установлено, что использование афобазола приводило к снижению нарушений когнитивной деятельности у потомства пренатально алкоголизированных крыс, типированных на «правшей», «левшей» и «амбидекстров». При этом у животных, типированных на «правшей» и «левшей», показатель времени достижения пищи был значимо выше, чем у «амбидекстров».

Современный антагонист рецепторов ангиотензина — азилсартан медоксомил в лечении больных гипертонической болезнью

Шугаева К. Я., Омаров Ш. М., Шамилова С. Г., Атаева З. Н.

Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, karina.schugaeva@yandex.ru

С каждым годом количество больных гипертонической болезнью увеличивается, данная патология становится проблемой глобального масштаба. Борьба с этим грозным заболеванием включена в национальные программы здравоохранения всех развитых стран мира.

Как известно, сердечно-сосудистые заболевания являются основными причинами смерти населения экономически развитых стран, в том числе и России. Одним из наиболее значимых для России факторов, влияющих на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, является гипертоническая болезнь. По данным проспективных наблюдений, гипертоническая болезнь увеличивает риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) в 3 раза. В России болезни системы кровообращения обусловливают более половины (56,4 %) всех смертельных исходов.

Именно поэтому в настоящее время актуален поиск оптимальных средств для успешной терапии гипертонической болезни.

Цель. Изучение эффективности азилсартана медоксомила в лечении больных с эссенциальной гипертензией.

Материал и методы. В исследование было включено 50 пациентов с гипертонической болезнью. Среди них были 30 мужчин и 20 женщин. Возраст группы был от 55 до 60 лет. Среди них 38 пациентов страдали ишемической болезнью сердца. Азилсартан медоксомил пациенты принимали в дозе от 40 до 60 мг/сут. Длительность лечения составила 16 недель. Проводилось измерение АД 2 раза в сутки, определение часто-

ты сердечных сокращений. Из функциональных исследований проведены ЭКГ, суточное мониторирование АД, ЭхоКГ.

Результаты и их обсуждение. По результатам исследования отмечалась положительная динамика показателей суточного мониторирования АД: средние суточные, дневные и ночные цифры АД, индексы нагрузки САД и ДАД, вариабельность САД. Изменения показателей ЭКГ и ЭхоКГ не имели статистической значимости.

Выводы. Таким образом, азилсартан медоксомил является эффективным антигипертензивным средством и является препаратом выбора для лечения гипертонической болезни в сочетании с ИБС. Препарат хорошо переносится больными, обеспечивает контроль АД на протяжении 24 часов: прием 1 таблетки препарата может удержать систолическое АД на уровне целевого (ниже 140 мм. рт. ст.) даже в утренние часы. Прием азилсартана медоксомила улучшает качество жизни пациентов, что может обеспечить лучшую приверженность к долгосрочной терапии и оптимальный контроль АД.

Терапевтическая эффективность оригинального инновационного антиконвульсанта галодиф у больных с алкогольной аддикцией

Шушпанова Т. В., Новожеева Т. П., Мандель А. И., Бохан Н. А.

НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ РАН, Томск, mental@tnimc.ru; shush59@mail.ru

Актуальность. Одной из проблем в лечении алкоголизма является необходимость формирования новых подходов к лечению этого расстройства, поиск эффективных фармакологических средств коррекции, действующих на молекулярные мишени влияния алкоголя в мозге, способных корригировать последствия алкогольной интоксикации и зависимости и препятствовать их развитию. Изменение в стрессорных системах мозга является важнейшим механизмом в развитии аддикции и формировании рецидивов употребления алкоголя в период абстиненции у пациентов с алкогольной зависимостью. ГАМК-стимулирующее действие препаратов, усиливающее процессы торможения в мозге, эффективно для редукции симптомов абстинентного синдрома и патологического влечения к алкоголю. Бензодиазепиновые рецепторы (БДР), не связанные с ГАМК$_А$-рецепторным комплексом — БДР периферического типа (ПБР), связаны с наружной митохондриальной мембраной, участвуют в переносе холестерола, вовлекаются в синтез НС и могут также опосредованно регулировать функцию ГАМК$_А$Р. Через ПБР, локализованные в глиальных клетках, могут осуществлять некоторые из своих эффектов противосудорожные препараты, регулируя продукцию НС, причем ПБР плазматических мембран периферических циркулирующих клеток крови: лимфоцитов и тромбоцитов могут служить маркерами действия препаратов на ЦНС. Гомеостаз нейроактивных стероидных гормонов (НС) может быть фактором риска развития психических заболеваний и алкогольной зависимости; психофармакологические препараты, которые модулируют активность НС, могут вызывать клинические эффекты за счет их воздействия на баланс гормонов.

Цель. Оценить эффективность терапии антиконвульсантом галодиф (мета-хлор-бензгидрилмочевина), используя индексы соотношений НС — маркеров стрессорной системы в сыворотке крови больных алкоголизмом и характеристики ПБР тромбоцитов крови пациентов в качестве экстрацеребральной модели оценки эффективности препарата.

Материалы и методы. Исследование включало 68 пациентов с алкоголизмом — мужчин и 23 здоровых добровольцев, стандартизированных для основной группы по возрасту. Пациенты находились на лечении в отделении аддиктивных расстройств клиники Института психического здоровья ТНИМЦ РАН с диагнозом в соответствии с МКБ-10: F10.232 и F10.302. Исследование влияния терапии галодифом на уровни НС и ПБР тромбоцитов проводили путем назначения галодифа в дозе 300 мг/сут (100 мг × 3) в течение текущего курса лечения 21 день. Кортизол, ДГЭА и ДГЭА-С определяли с использованием наборов для иммуноферментного анализа с ферментным связыванием (ELISA). Исследование ПБР проводили методом радиорецепторного связывания выделенных плазматических мембран тромбоцитов с селективным лигандом: [^{3}H]-PK11195 (85,5 Ки/ммоль). Исследование проводилось в лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья ТНИМЦ РАН (г. Томск) и лаборатории клинической биохимии Научного центра психического здоровья (г. Москва). Все исследования проводили с согласия пациентов и одобрены этическим комитетом.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что повышенный уровень индекса соотношения гормонов (Index Ratio — IR) кортизола/ДГЭА у пациентов с алкоголизмом во время абстиненции (IR = 28,07) значительно снижается на фоне курса терапии галодифом (IR = 18,53). У здоровых добровольцев индекс (IR = 14,52) до терапии галодифом и после курса терапии (IR= 13,96) не изменялся. Снижение уровня кортизола и повышение уровня ДГЭА во время терапии галодифом указывает на стимуляцию синтеза ДГЭА, обеспечивая анти-глюкокортикоидный эффект на фоне высоких уровней кортизола. ДГЭА и ДГЭА-С могут защитить нейроны от вызываемой глюкокортикоидами нейротоксичности.

Исследования на мембранах тромбоцитов, полученных от пациентов, страдавших алкоголизмом, выявили повышение плотности мест специфического связывания ПБР ($B_{макс.}$ = 4733* ± 379 фмоль/мг белка) по отношению к контрольной группе ($B_{макс.}$ = 3358 ± 242 фмоль/мг белка). Выявленные различия статистически значимы ($p < 0.05$) для $B_{макс.}$ — показателя плотности ПБР. На фоне проведения курсовой терапии галодифом экспрессия ПБР достоверно снижалась у пациентов ($B_{макс.}$ = 3650* ± 259 фмоль/мг белка), приближаясь по отношению к показателю в контрольной группе ($B_{макс.}$ = 2920 ± 156 фмоль/мг белка).

Галодиф влияет на уровень НС у больных алкоголизмом, оказывающих модулирующее действие на БДР и ГАМК$_А$-рецепторный комплекс, что в результате снижает компульсивное влечение к алкоголю. НС являются мишенями для галодифа в терапии компульсивного влечения к алкоголю и алкогольной зависимости, причем это может быть связано с его действием на эмоциогенные зоны мозга — лимбические структуры, что особенно важно, поскольку именно в них локализуется очаг эпилептиформной активности, которая является основой патологического влечения к алкоголю. Лечение с использованием галодифа, модулирующего синтез НС, может способствовать процессам нейрогенеза, повышать нейрональную выживаемость, процессы миелинизации, улучшать память, снижать нейротоксичность, что особенно важно при токсическом воздействии, связанном со злоупотреблением алкоголя. Изменение уровня плотности ПБР часто встречается при патологических состояниях, включающих нейрометаболические и нейродегенеративные расстройства. Уровень плотности ПБР можно считать чувствительным показателем нейронального повреждения, а тромбоцитарную экстрацеребральную модель использовать также в оценке терапевтической эффективности препарата.

Вывод. Индекс соотношения кортизол/ДГЭА имеет особое значение, поскольку анти-глюкокортикоидный эффект ДГЭА лежит в основе снижения тревоги и депрессии у людей. Галодиф снижает отношение кортизол/ДГЭА, которое может усилить ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, что является положительным прогностическим ответом пациентов на проводимую терапию. Характеристики радиорецепторного связывания плотности ПБР тромбоцитов ($B_{макс.}$) возможно использовать в качестве одного из показателей в системе поиска и отбора новых химических соединений антиалкогольного профиля.

Использование электронных учебных модулей в преподавании фармакологии в медицинском ВУЗе

Щербакова Н. М., Спасов А. А.

Волгоградский Государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, scherbakovanm@yandex.ru

Целью освоения фармакологии является подготовка специалиста, обладающего системным фармакологическим мышлением, знаниями, навыками и умениями, способного применять их в профессиональной деятельности в условиях инновационного развития общества. Повышению эффективности обучения на кафедре фармакологии ВолгГМУ способствует внедрение электронного учебного модуля, позволяющего донести до студента широкий объем информации в максимально наглядной и легко воспринимаемой форме.

Цель исследования: оптимизация учебного процесса по фармакологии с использованием электронных образовательных технологий.

Методы исследования: использование инновационных методов обучения в современном преподавании фармакологии и анализ освоения студентами профессиональных компетенций.

Результаты и их обсуждение. ЭУМК включает методические рекомендации для преподавателя и студентов по всем темам изучаемого материала по фармакологии, электронный курс лекций (презентации), электронный демонстрационный материал (видео-и аудиозаписи, анимации), средства проверки практических умений (задания по выписыванию рецептов на обязательные препараты), фонды оценочных средств (электронный задачник, схемы). Наиболее сложные схемы механизмов и локализация действия воспринимаются лучше при последовательном изображении на доске, а затем для наглядности использование мультимедийных презентаций, во время которых можно использовать интерактивные формы обучения. Электронный материал разбит по темам фармакологии согласно тематическому плану практических занятий и рабочей программы по фармакологии.

Электронные образовательные ресурсы, поддерживающие проведение всех практических занятий по фармакологии, имеют следующие преимущества:

– наглядность, как показатель простоты и доступности восприятия;

– шире становится возможность передачи информации студентам;

– возможность многократного использования электронных демонстрационных материалов, электронного задачника;

– возможность многократного дополнения их новыми текстовыми и графическими материалами в связи с постоянно обновляемым арсеналом лекарственных средств,

– формирование и закрепление практических навыков.

Для создания такого электронного продукта надо шире привлекать студентов, в частности, на элективных дисциплинах, с дальнейшим включением их лучших презентаций исследовательских работ в кафедральный электронный учебно-методический комплекс.

Выводы. Использование электронного учебного модуля способствует компетентностному подходу профессионального образования. Однако, для этого необходимы учебные классы, оснащенные современной мультимедийной техникой, а все преподаватели должны обладать достаточным уровнем владения компьютерной техникой, уметь планировать учебную деятельность с использованием электронного учебно-методического комплекса для повышения мотивации и заинтересованности обучающихся к овладению современной и актуальной информацией по фармакологии.

Влияние препаратов половых гормонов на функционирование гликопротеина-Р

Щулькин А. В., Якушева Е. Н., Черных И. В., Мыльников П. Ю.

Рязанский государственный медицинский университет, Рязань, alekseyshulkin@rambler.ru

Гликопротеин-Р (ABCB1-белок, Pgp) — это эффлюксный белок-транспортер, использующий энергию АТФ для выведения ксенобиотиков и биобиотиков из клеток. Установлено, что активность Pgp может изменяться (повышаться или снижаться) под влиянием различных факторов, в том числе под действием лекарственных препаратов и эндогенных веществ. Данные о влиянии половых гормонов на экспрессию и активность Pgp носят противоречивый характер.

Цель — изучить влияние половых гормонов на функционировании Pgp.

Материалы и методы. Работа выполнена на половозрелых кроликах породы шиншилла массой 3500 – 4000 г. Все животные были разделены на 5 групп. Первая группа — кролики-самцы (n = 5) и кролики-самки (n = 5), подвергнутые «ложной» операции. Вторая группа — кролики-самцы, которым выполнялась орхиэктомия, а на 21 сут после операции однократно внутримышечно вводили тестостерона ундеканоат в дозе 6 мг/кг. Третья группа — кролики-самки, которым выполнялась овариоэктомия и животные наблюдались в течение 42 сут. Четвертая группа — кролики-самки, которым выполнялась овариоэктомия, а с 14 сут начинали вводить эстрадиол per os один раз в день в дозе 2 мг/кролик на протяжении 28 дней. Пятая группа — кролики-самки, которым выполнялась овариоэктомия, а с 14 сут начинали вводить прогестерон per os один раз в день в дозе 2 мг/кролик на протяжении 28 суток. До начала исследования, а затем каждую неделю после начала экспериментов у животных определяли концентрации эстрадиола, прогестерона, тестостерона в сыворотке крови радиоиммунным методом и функциональную активность Pgp. Функциональную активность Pgp оценивали по анализу фармакокинетики его маркерного субстрата фексофенадина после однократного перорального введения в дозе 67,5 мг/кг массы. Накопление фексофенадина в организме кроликов (повышение C_{max} и AUC_{0-t}), и снижение его выведения (уменьшение клиренса — Cl), свидетельствуют о снижении функциональной активности Pgp на уровне целостного организма, и наоборот.

Полученные результаты обрабатывали с помощью критерия Фридмана или дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты и выводы. 1. Выполнение «ложной» операции как у самцов, так и у самок кроликов не влияло на концентрации в сыворотке крови эстрадиола, прогестерона, тестостерона и на функциональную активность Pgp.

2. Орхиэктомия, начиная с 7 сут у кроликов-самцов, приводила к снижению концентрации тестостерона в сыворотке крови и повышению активности Pgp на уровне целостного организма, что проявлялось изменением фармакокинетики его маркерного субстрата — фексофенадина: снижением C_{max}, AUC_{0-t} и увеличением Cl. Введение тестостерона сопровождалось восстановлением фармакокинетических параметров фексофенадина.

3. Овариоэктомия у самок кроликов породы шиншилла приводила к снижению концентрации прогестерона (с 7 сут) и эстрадиола (к 42 сут) и уменьшению функциональной активности Pgp (с 7 сут), что проявлялось изменением фармакокинетики его маркерного субстрата – фексофенадина: повышением C_{max}, AUC_{0-t} и снижением Cl.

4. Применение эстрадиола при овариоэктомии повышало функциональную активность Pgp по сравнению с показателями кроликов, подвергнутых изолированной овариоэктомии, и нормализовало (P > 0,05) активность транспортера по сравнению с исходными показателями животных.

5. Введение прогестерона при овариоэктомии повышало функциональную активность Pgp по сравнению с показателями кроликов, подвергнутых изолированной овариоэктомии, но не влияло на активность белка-транспортера (оставалась сниженной) по сравнению с исходными показателями животных.

Работа поддержана грантом РФФИ 16-04-00320а.

Влияние микронизации на растворимость оригинальной фармацевтической субстанции ГМЛ-1

Юдина Д. В., Лунин В. А., Алексеев В. К., Седова М. Ю.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, una_1093@mail.ru

Актуальность. Лишь 5 % синтезируемых в настоящее время фармацевтических субстанций (ФС) относятся к классу I по биофармацевтической классификационной системе, что делает востребованным применение технологических приемов по улучшению растворимости и биодоступности новых ФС [1]. В лаборатории тонкого органического синтеза НИИ фармакологии имени В. В. Закусова под руководством Т. А. Гудашевой синтезирован высокоэффективный быстродействующий анксиолитик с низкой токсичностью (LD_{50} > 1000 мг/кг) — лиганд 18 кДа транслокаторного белка (TSPO) — ГМЛ-1, не обладающий недостатками существующих анксиолитиков [2, 3]. В качестве ЛФ выбрана таблетка, как наиболее простая в производстве и обеспечивающая высокий комплаенс за счет отсутствия необходимости создания специальных условий приема. ФС ГМЛ-1 практически нерастворима в воде (1:10000), что требует применения подходов по улучшению ее растворимости.

Цель: улучшение растворимости ФС ГМЛ-1 механической микронизацией в спирте этиловом 95 %.

Материалы и методы. *Объект* исследования — ФС *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1, 2-*a*]пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-1); спирт этиловый, 95 %.

Методы: исследование гранулометрического состава ФС оценивалось методом лазерной дифракции с использованием Helos (H3526)& RODOS, R5: 0,5/4,5 ... 875 μm (Sympatec), оцен-

ка микронизировнной ФС ГМЛ-1 Helos (H3526)&RODOS, R3: 0,5/0,9 ... 175 μm (Sympatec); оценка растворимости микронизированной ФС ГМЛ-1 проводилась в соответствии с ОФС.1.2.0005.15. «Растворимость» ГФ XIII издания, выпуск 1. Неизменность структуры ФС ГМЛ-1 была подтверждена методом ВЭЖХ. Механическую микронизацию навески ФС ГМЛ-1 проводили помолом в ступке в течение 5 минут с добавлением спирта этилового 95 % в соотношении 1:1, 1:2 и 1:3 соответственно.

Результаты и их обсуждение. Навеска не микронизированной ФС ГМЛ-1 имеет широкое распределение частиц между 5 и 500 мкм (x_{50}=49,89 мкм). Микронизация ФС ГМЛ-1 в спирте этиловом 95 % позволила добиться уменьшения размера частиц до интервала распределения частиц по размеру от 0,5 до 60 мкм (x_{50} = 3,68 мкм) при соотношении ГМЛ-1:спирт этиловый 95 % — 1:2 соответственно. При этом наблюдалось улучшение растворимости ФС ГМЛ-1 в 10 раз, характеризуемой по ГФ XIII как мало растворимая (1:1000). Трехкратное увеличение спирта этилового по отношению к ФС ГМЛ-1 в процессе микронизации не показало значимого уменьшения размера частиц и улучшения растворимости.

Выводы. Применение технологии микронизации ФС ГМЛ-1 в этиловом спирте в соотношении 1:2 соответственно позволило добиться значительного уменьшения размера частиц и улучшения характеристики растворимости в 10 раз.

Литература

1. Блынская Е. В., Юдина Д. В., Алексеев К. В., Марахова А. И. Фармация. 2017; 66 (6): 15 – 19.
2. Середенин С. Б., Мокров Г. В., Гудашева Т. А. и соавт. Патент 2572076 РФ (2014 г.). Дата приоритета: 26.03.2014.
3. Ярков С. А., Мокров Г. В., Гудашева Т. А. и соавт. Эксп. и клин. фарм. 2016; 79 (1): 7 – 11.
4. Юдина Д. В., Блынская Е. В., Алексеев В. К. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции 29 сентября 2017 г.: тез. конф., Достижения естественных и технических наук в XXI / ООО Агенство перспективных научных исследований (АПНИ) / Белгород, 2017. — С.103 – 106.

Разработка состава и технологии таблетированной лекарственной формы с анксиолитическим действием

Юдина Д. В., Блынская Е. В., Алексеев К. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, una_1093@mail.ru

Актуальность. Исходя из эпидемиологических данных, свидетельствующих о нарастающей распространенности тревожных состояний, разработка отечественных анксиолитических лекарственных средств (ЛС) представляет острый интерес В отделе химии лекарственных средств ФБГНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» в лаборатории тонкого органического синтеза под руководством Т. А. Гудашевой синтезирован высокоэффективный быстродействующий анксиолитик с низкой токсичностью (LD_{50} > 1000 мг/кг) — лиганд 18 кДа транслокаторного белка (TSPO) — ГМЛ-1, не обладающий недостатками существующих анксиолитиков [1, 2]. В качестве ЛФ выбрана таблетка, как наиболее простая в производстве и обеспечивающая высокий комплаенс за счет отсутствия необходимости создания специальных условий приема.

Цель: разработка состава и технологии получения таблеток ГМЛ-1 с учетом требований ГФ XIII издания.

Материалы и методы. *Объекты исследования*: ФС — *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1, 2-*a*]пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-1); вспомогательные вещества (ВВ) — микрокристаллическая целлюлоза 101 (МКЦ 101), двухосновный фосфат кальция, лактозы моногидрат, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, кросповидон, натрия кроскармелоза натрия крахмала гликолят, магния стеарат, натрия стеарилфумарат.

Исследуемые характеристики: внешний вид, гранулометрический состав, форма частиц, растворимость, степень сыпучести, потеря в массе при высушивании, истинная плотность, пористость, прессуемость; прочность на раздавливание таблеток, истираемость таблеток, распадаемость таблеток.

Методы: согласно ГФ XIII издания; лазерная дифракция (Helos (H3526)& RODOS, R5: 0,5/4,5 ... 875 μm (Sympatec) для определения фракционного состава, электронная микроскопия для определения формы частиц ФС, метод желательности Харрингтона, дисперсионный анализ, модель Хеккеля.

Результаты и их обсуждение. Исследование ФС позволило установить необходимость введения ВВ и использования технологии влажного гранулирования по причине неоднородности, слеживаемости и низкой сыпучести частиц ГМЛ-1 [3].

Разработка состава таблеток ГМЛ-1 проводилась в несколько этапов: (I) выбор наполнителя и связующего; (II) выбор дезинтегранта (III) — выбор лубриканта. Результатом анализа данных исследования получен следующий состав: ГМЛ-1 — 0,001 г; микрокристаллическая целлюлоза 101 – 0,088 г, поливинилпироллидон 25 – 0,006 г; кросповидон — 0,004 г; магния стеарат – 0,001 г. Оптимальное давление прессования для выбранного состава, составило 3,1 кН. Распадаемость таблеток ГМЛ-1, полученных при установленном давлении прессования составила 1,5(0,5 мин

Выводы. Разработаны состав и технология таблетированной ЛФ ГМЛ-1, удовлетворяющей требованиям ГФ XIII издания.

Литература

1. Середенин С. Б., Мокров Г. В., Гудашева Т. А. и соавт. Патент 2572076 РФ (2014 г.). Дата приоритета: 26.03.2014.
2. Ярков С. А., Мокров Г. В., Гудашева Т. А. и соавт. Эксп. и клин. фарм. 2016; 79 (1): 7 – 11.
3. Юдина Д. В. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции 29 сентября 2017 г.: тез. конф., Достижения естественных и технических наук в XXI / ООО Агенство перспективных научных исследований (АПНИ) / Белгород, 2017. — С.103 – 106.

Влияние донатора окиси азота растительного происхождения на когнитивные функции добровольцев

Юнцев С. В., Белозерцев Ю. А.

Читинская государственная медицинская академия, Чита, pochta@chitgma.ru

Актуальность. В процессе учебной деятельности человек подвержен воздействию разнообразных факторов, снижающих успешность его когнитивных функций. Считается, что в условиях информационного стресса и тревожности постоянно снижается эффективность процессов обучения и запоминания. Ведутся активные поиски лекарственных средств, влияющих на когнитивную деятельность обучающихся в условиях стрессовых ситуаций. В связи с этим, представляется актуальным определить влияние на когнитивные функции здоровых добровольцев одного из донаторов оксида азота (ДОА) растительного происхождения.

Цель работы. Изучить влияние ДОА на когнитивную деятельность у добровольцев на фоне ситуативной и личностной тревожности.

Материалы и методы. Исследование выполнено на добровольцах, давших согласие на участие в психологическом обследовании. Для определения когнитивных функций использованы тесты: «воспроизведение списка из 30 односложных слов без и с обратным арифметическим счетом», характеризующее состояние рабочей, кратковременной и долговременной памяти; «кодирование информации»; «классификация вербального материала»; «корректурная проба». Препарат применяли по 50 мл 2 раза в день в течение 14 дней.

Результаты. Согласно полученным данным после 14-дневного курса ДОА препарат практически не влиял на рабочую память. При анализе теста «воспроизведение из долговременной памяти» было отмечено существенное улучшение в сравнении с контролем на 45,1 % (p < 0,05). «Вербальное научение» возросло в сравнении с контролем на 24,2 % (p < 0,05). ДОА не влиял на показатели теста «кодирование информации». Неоднозначные данные были получены при анализе теста «классификация вербального материала». Существенно увеличились показатели запоминания слов по смыслу (в 2 раза), на 50,8 % улучшилось запоминание слов по размеру (p < 0,05). В то же время ДОА мало влиял на запоминание слов по звучанию (увеличилось на 8,1 %) и автобиографическому коду (увеличилось на 5,1 %).Одновременное исследование умственной работоспособности показало, что результаты выполнения «корректурной пробы» (число правильно зачеркнутых символов) возросли на

40,9 % при одновременном уменьшении числа ошибок на 29,3 % ($p < 0,05$).

Выводы. 14-дневный курс приема ДОА растительного происхождения приводит к улучшению воспроизведения из долговременной памяти и ускорению вербального научения, улучшению классификации информации по смыслу и размеру и существенному увеличению показателей умственной работоспособности.

Анализ поведенческой активности экспериментальных животных, перенесших психо-эмоциональный стресс

Юшкова Т. А., Жигалова О. О.

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, ya.zhigalova2017@yandex.ru

Актуальность. Поиск новых, более эффективных и безопасных антидепрессантов в настоящее время привел к возникновению альтернативной или, скорее, дополняющей гипотезы патогенеза депрессии, возникшей примерно 15 лет назад, — гипотезы нейрогенеза. Связующим звеном между депрессией и подавленным нейрогенезом выступает хронический стресс, который рассматривают как важный этиологический фактор развития депрессии. Нейрохимические механизмы взаимодействия центральной нервной и иммунной систем зависят от состояния нейромедиаторного гомеостаза. Поэтому изучение альфа-фетопротеина (АФП), участвующего в механизмах регуляции иммунного и нейромедиаторного гомеостаза, является актуальным.

Цель. Изучить влияние альфа-фетопротеина на двигательную и исследовательскую активность мышей, выявить различия в поведенческой активности на фоне однократного введения антидепрессанта флуоксетина (ФЛ) животным, находящимся в интактном либо тревожно-депрессивном состоянии.

Материалы и методы. Исследования проведены на белых беспородных мышах обоего пола массой 22 – 25 г. Для оценки индивидуальных особенностей поведения и ориентировочно-исследовательского мониторинга использовали модели «Черно-белой камеры» и «Открытого поля», а для оценки выраженности обсессивно-компульсивного (ОКР-подобного) поведения мышей — тесты принудительного плавания (Порсолта) и «Закапывания шариков». Животные были разделены на четыре группы по 10 особей в каждой: 1 группа — интактная, мыши, которым вводили эквиобъемное количество изотонического раствора хлорида натрия внутрибрюшинно (0,5 мл); 2 группа — мыши, которым однократно внутрибрюшинно ввели раствор АФП в дозе 0,00375 мг/кг в объеме 0,5 мл; 3 группа — мыши, которым вводили внутрибрюшинно 0,5 мл раствора ФЛ в дозе 10 мкг/кг для моделирования десинхроноза; 4 группа — мыши, которым внутрибрюшинно вводили раствор АФП в дозе 0,00375 мг/кг в объеме 0,5 мл, через 30 минут после предварительного введения раствора ФЛ. Показатели двигательной активности всех групп животных оценивали через 30 минут после введения апробируемых препаратов.

Результаты. Исследования показали, что мыши с введенным АФП по сравнению с интактными животными демонстрировал уменьшение тревожных реакций, которое проявилось в тенденции к увеличению латентного времени, проведенного в светлом отсеке. Полученные данные свидетельствуют, о том, что АФП проявляет, а также сохраняет активность в тестах «Черно-белая камера» и «Открытое поле» в условиях непредсказуемого умеренного стресса. АФП на модели принудительного плавания и закапывания шариков повышал суммарную двигательную активность, как у интактных, так и на фоне введения ФЛ, что свидетельствует о наличии анксиолитической активности у гликопротеина в условиях непредсказуемого умеренного стресса.

Выводы. 1. АФП существенно нивелирует угнетающее действие флуоксетина на моделях тревоги у мышей. 2. Применение АФП в качестве анксиолитического средства расширяет возможности терапии расстройств тревожного спектра и коррекции нежелательных эффектов препаратов — ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС) и обосновывает целесообразность его использования при психоэмоциональном стрессе, характеризующимся психо-эмоциональным напряжением, агрессивностью, нейросенсибилизацией.

Оригинальный пептидомиметик NGF, ГК-2 ослабляет цитотоксический эффект стрептозотоцина в отношении клеток поджелудочной железы

Ягубова С. С., Анисина Е. А., Жанатаев А. К., Островская Р. У.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, syagubova@yandex.com

Актуальность. Имеются данные об увеличении поврежденности ДНК в клетках крови пациентов, страдающих диабетом. Эти изменения ДНК в эксперименте моделируется введением диабетогенного токсина, стрептозотоцина (СТЗ), который, наряду с окислительным стрессом, вызывает алкилирование ДНК. В качестве наиболее информативного метода оценки степени повреждения ДНК в настоящее время рассматривается метод «ДНК-комет» (Дурнев А. Д. и соавт. // М.: ООО «Полиграфсервис». 2006. — 27 С.). Поскольку ранее было показано, что ГК-2 повышает выживаемость нейронов в условиях оксидативного стресса, вызванного H_2O_2 (Гудашева Т. А. и соавт. // ДАН. — 2010. — Т. 434, № 4. — С. 549 – 552), представлялось целесообразным изучить его влияние на повреждения ДНК, вызванные СТЗ.

Методы. Эксперименты проведены на 45 мышах линии BALB/c, разделенных на три равных группы: группа 1 пассивного контроля (дистиллированная вода (ДВ)), группа 2 активного контроля (СТЗ, 130 мг/кг, внутрибрюшинно (в/б), однократно) и опытная группа 3 (введение ГК-2 в дозе 0,5 мг/кг в/б в течение 14 дней, затем СТЗ и введение ГК-2 в течение 14 дней). Уровень глюкозы в крови животных определяли на 6-е, 13-е и 20-е сутки после СТЗ, накануне забоя. Во время забоя брали кровь для определения содержания малонового диальдегида (МДА) и извлекали поджелудочную железу. Для оценки повреждений ДНК клеток использовали метод гель-электрофореза изолированных клеток или «метод ДНК-комет», основанный на регистрации различной подвижности в постоянном электрическом поле ДНК и возможных фрагментов ДНК лизированных клеток, заключенных в агарозный гель.

Результаты. СТЗ в дозе 130 мг/кг вызывал небольшое, но достоверное увеличение уровня глюкозы в крови: до 9,32 ± 0,68 ммоль/л на 13-е сутки после введения СТЗ по сравнению с показателем 5,78 ± 0,31 ммоль/л в группе пассивного контроля. В опытной группе животных (ГК-2 + СТЗ), было отмечено достоверное снижение гипергликемии до 6,56 ± 0,13 ммоль/л. Содержание МДА в группе 2 возрастало лишь на 24 % по сравнению с группой 1. В то же время, отмечены выраженные изменения показателей повреждения ДНК. В группе 2 (СТЗ + ДВ) отмечено выраженное увеличение числа атипичных ДНК-комет на всех изученных сроках, а также увеличение процента ДНК в «хвосте кометы» по сравнению с группой пассивного контроля. Так, в поджелудочной железе показатель % ДНК в «хвосте кометы» увеличивался почти в 2 раза на 7-е сутки после введения СТЗ, в 1,6 раз — на 14-е и в 3 раза — на 21-е сутки. Процент атипичных ДНК-комет, рассчитанных на 100 клеток, был повышен в 4 раза на 7-е сутки после СТЗ, в 4,5 раза — на 14-е и 21-е сутки. Введение ГК-2 диабетическим мышам вело к ослаблению степени повреждения ДНК в клетках поджелудочной железы: % ДНК в «хвосте кометы» уменьшался в 2 раза по сравнению с группой 2 на 14-е сутки после СТЗ. Процент атипичных ДНК-комет снижался в 3 раза на 14-е сутки и в 2,4 раза — на 21-е сутки после СТЗ по сравнению с группой 2, что указывает на сохранение эффекта ГК-2 после прекращения терапии.

Выводы. 1. Впервые показано, что СТЗ уже на модели преддиабета, когда уровень сахара и МДА в крови ненамного превышает его уровень в группе здоровых животных, вызывает выраженное повреждение ДНК в поджелудочной железе животных. Это указывает на высокую чувствительность метода «ДНК-комет» к повреждающим воздействиям. 2. Соединение ГК-2 (в условиях хронического, 30-дневного введения в дозе 0,5 мг/кг внутрибрюшинно) достоверно уменьшает процент атипичных ДНК-комет и процент ДНК в «хвосте кометы» в клетках поджелудочной железы, т.е. оказывает цитопротекторный эффект в отношении одного из органов-мишеней диабета.

Мишень-ориентированный подход к разработке лекарственных средств для лечения мигрени

Яковлев Д. С., Мальцев Д. В., Морковина Я. В., Султанова К. Т., Мирошников М. В., Бригадирова А. А.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, dypharm@list.ru

Среди наиболее валидированных мишеней для воздействия на патогенетические звенья дисциркуляторных нарушений мозгового кровообращения особое место занимают рецепторы к серотонину и ассоциированные с ними сигнальные пути. Перспективным является клиническое направление использования 5-HT_{2A}-антагонистов в связи с вовлеченностью 5-HT-рецепторов 2A подтипа в патогенез развития мигрени и формирование при этом спазма мозговых артерий в первой фазе приступа.

Целью исследования явился поиск новых противомигренозных агентов с помощью 5-HT_{2A} мишень-ориентированного подхода и изучение их специфической фармакологической активности.

Исследование проводили с использованием комплекса методов виртуального компьютерного анализа и экспериментального тестирования *in vitro* и *in vivo*. Для исследования специфических и токсикологических характеристик соединений использовали методологию согласно Руководству для проведения доклинических исследований под редакцией А. Н. Миронова (2012).

На первом этапе исследования использовали подход направленного поиска с использованием ретроспективного обобщения данных о серотонинергической активности наиболее близких по химическому строению соединений; использованием методов 2D-QSAR анализа; методов консенсусного обобщения результатов прогнозов активности с экспериментальными ретроспективными данными; проспективным экспериментальным тестированием новых химических соединений.

В результате информационного исследования из более, чем 1500 соединений, было отобрано 154 для дальнейшего экспериментального тестирования *in vitro* на предмет наличия 5-HT_{2A}-активности. В ходе дальнейшего изучения, наиболее перспективным было выбрано соединение РУ-31 (патент РФ № 2465901).

В ходе исследования специфической фармакологической активности соединения РУ-31 было показано наличие выраженной 5-HT_2-зависимой антисеротониновой активности. Величина pIC_{50}, рассчитанная по результатам тестирования в условиях исследования антисеротониновой активности на модели серотонин-индуцированной активации тромбоцитов кролика *in vitro*, составила 7,3. Выявленная активность соединения РУ-31 превосходила аналогичные показатели препарата сравнения ципрогептадина как в отдельно взятых эквимолярных концентрациях, так и по величине pIC_{50}.

При исследовании действия соединения РУ-31 на моделях экспериментальной патологии, непосредственно отражающих противомигренозное действие, установлена способность изучаемого вещества эффективно снижать выраженность серотонин-индуцированного спазма (экспериментальная модель нарушения мозгового кровообращения в бассейне средней мозговой артерии). Антисеротониновые эффекты соединения РУ-31 были показаны в диапазоне доз от 0,5 мг/кг до 30 мг/кг. На основании полученных результатов рассчитана средняя эффективная доза ($ЕД_{50}$) для ФС, которая составила 10 мг/кг, и для ципрогептадина — 14 мг/кг. Установлено, что соединение РУ-31 по уровню эффективности значимо превосходит аналогичные показатели препарата сравнения ципрогептадина.

Также установлено, что для изучаемого вещества РУ-31 характерна большая селективность антисеротонинового сосудистого действия в сравнении с ципрогептадином. При введении интактным животным в средней эффективной дозе соединения РУ-31 не наблюдается изменения церебральной гемодинамики, в то время как для препарата сравнения ципрогептадина характерно уменьшение скорости мозгового кровообращения и снижение системного артериального давления, преимущественно за счет неселективного альфа-адреноблокирующего действия.

Для соединения РУ-31 показан более безопасный в сравнении с ципрогептадином токсикологический профиль, определены предполагаемые минимальные токсические дозы соединения и клиническая картина интоксикации при возможной передозировке. Выявленное вещество превосходило по показателю острой токсичности (LD_{50}) (2 – 4 раза менее токсично) препарат сравнения ципрогептадин.

Таким образом, в ходе исследования с помощью 5-HT_{2A}-мишень ориентированного поиска было выявлено новое соединение — РУ-31 — перспективное для разработки на его основе нового оригинального противомигренозного лекарственного средства. Показана целесообразность дальнейшей разработки выявленного соединения.

Исследование проводится при поддержке Министерства образования и науки РФ, ГК 14.N08.11.0159.

Психотропная активность нового производного флуоренкарбоновой кислоты

Яковлева Е. Е., Хныченко Л. К, Шабанов П. Д., Лосев Н. А.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, sampuria@yandex.ru

Актуальность. Современная тактика лечения тревожно-депрессивных расстройств не полностью удовлетворяет потребности практической медицины, поскольку многие антидепрессанты и анксиолитики оказывают значительные побочные эффекты, возникновение которых может являться причиной их отмены. В процессе изыскания новых антидепрессантов и транквилизаторов наше внимание привлекли структурные аналоги амизила — производные флуоренкарбоновой кислоты. Экспериментально установлено, что мускариновые холиноблокаторы оказывают стойкое антидепрессантное и противотревожное действие, изменяя синаптическую пластичность. Важным является и тот факт, что, проявляя выраженное психотропное действие, новые аналоги амизила не оказывают побочных периферических холинолитических эффектов.

Цель. Исследовать сравнительную антидепрессантную и анксиолитическую активность производного флуоренкарбоновой кислоты при моделировании тревожно-депрессивного состояния у крыс.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 50 крысах-самцах породы Вистар массой 180 – 200 г. С целью изучения противотревожного эффекта нового центрального холиноблокатора, применяемого в дозе 9 мг/кг, у крыс использовали классическую методику поведенческого теста «приподнятый крестообразный лабиринт». Для создания депрессивного состояния на 30-й день эксперимента через 1 час после последней инъекции тестируемого соединения или препарата сравнения крысам вводили резерпин (4 мг/кг, внутрибрюшинно). При появлении признаков депрессивного поведения оценивали степень депрессивности с помощью теста принудительного плавания по Порсолту. В качестве препаратов сравнения использовали эталонные противотревожные и антидепрессантные средства: бензодиазепиновый транквилизатор диазепам в дозе 0,5 мг/кг и трициклический антидепрессант амитриптилин в дозе 1 мг/кг. Все препараты вводили внутрибрюшинно, ежедневно в течение 30 дней. Статистический анализ проводили с использованием дисперсионного анализа one-way ANOVA test. Различия между значениями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты экспериментов показали, что у животных при курсовом введении нового производного флуоренкарбоновой кислоты (9 мг/кг) увеличивалось количество заходов в «открытые» рукава на 78 % и возрастала продолжительность пребывания в них в 2,4 раза по сравнению с крысами, получавшими физиологический раствор. Наблюдаемые изменения указывают на снижение уровня тревожности. Результаты исследования антидепрессантной активности показали, что у крыс опытной группы эпизодов замираний в тесте вынужденного плавания отмечалось в 3,5 раза меньше, а период иммобильности оказался в 9,4 раза менее продолжительным, чем в контрольной группе. Наблюдаемые изменения указывают на проявления у нового аналога амизила антидепрессантной активности. Сходная закономерность изменения показателей депрессивно-подобного поведения в тесте Порсолта отмечалась и в группах животных, которым вводили эталонное антидепрессантное средство

Выводы. Установлено, что оригинальное производное флуоренкарбоновой кислоты с выраженным М-холинолитическим эффектом оказывает анксиолитическое и антидепрессант-

ное действие и является перспективным для дальнейшей разработки в качестве средства терапии тревожно-депрессивных расстройств.

Профилактика сердечно-сосудистых катастроф с помощью фиксированных комбинаций лекарственных средств

Якусевич В. В.

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, yakusevich@yandex.ru

Приоритетом в первичной профилактике кардиоваскулярных болезней является здоровый образ жизни. Однако, для пациентов, имеющих такие факторы риска как артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия, обязателен их постоянный медикаментозный контроль. Последний еще более актуален для больных с установленным диагнозом поражения сердца и сосудов, так как позволяет в значительной степени снизить вероятность острого инфаркта миокарда, инсульта и эпизодов критической ишемии нижних конечностей, в том числе повторных. Все современные клинические рекомендации призывают таких пациентов ежедневно принимать препараты минимум 3 – 4 лекарственных классов даже без учета сопутствующей патологии. Так большинство лиц, перенесших острый коронарный синдром, вынуждены постоянно принимать 2 дезагреганта, статин, β-блокатор и ингибитор АПФ, которые часто дополняются противоишемическими и нередко гипогликемизирующими лекарственными средствами. Полипрагмазия для пациентов высокого и очень высокого риска, к сожалению, неизбежна и является наименьшим из зол в этой ситуации.

В то же время постоянное применение нескольких препаратов неуклонно снижает приверженность к лечению и соответственно ухудшает его результаты. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что комплайнс пациентов прямо зависит от количества назначенных лекарстве и ухудшается по мере увеличения их количества. Поэтому использование в клинической практике комбинированных лекарственных форм позволяет в известной степени оптимизировать выполнение врачебных назначений больными. Такие формы, главным образом двухкомпонентные, достаточно давно используются в кардиологии, в первую очередь в терапии АГ. Однако реальная практика требует вместе с нормализацией артериального давления (АД) постоянного контроля липидного спектра и процесса тромбообразования у большинства кардиоваскулярных больных, а, следовательно, увеличения числа компонентов комбинированных лекарств.

В свое время в Британском медицинском журнале обсуждалась гипотеза создания многокомпонентного препарата для профилактики серьезных сердечно-сосудистых расстройств. По мнению M. J. Wald и M. R. Law (BMJ, Volume 326, 2005) создание «полипилюли», содержащей статин + препараты, снижающие АД (тиазидовый диуретик + бета-блокатор + ингибитор АПФ в половинных дозах), + аспирин + фолиевая кислота позволит редуцировать кардиоваскулярную заболеваемость и смертность более чем на 80 %. Хотя и не в полном виде эта идея была реализована появлением препаратов Поликап (гидрохлортиазид + атенолол + рамиприл + симвастатин + ацетилсалициловая кислота), Полипил (амллодипин + лозартан + симвастатин + гидрохлортиазид) и других. В клинических испытаниях они доказали возможность одновременного контроля АГ и дислипидемии, однако имели существенный недостаток, поскольку фиксированные дозы включенных компонентов затрудняли их индивидуальный подбор. Сравнительно недавно в клиническую практику в России внедрен препарат Эквамер (лизиноприл + амлодипин + розувастатин). Его преимуществом является возможность индивидуального дозирования, поскольку каждый из компонентов представлен в двух дозировках в четырех выпускаемых лекарственных формах. Отечественное исследование ТРИУМФ (Ю. А. Карпов, 2014), в которое были включены пациенты преимущественно высокого и очень высокого риска продемонстрировало возможность при индивидуальном подборе Эквамера нормализовать АД у 80 % больных, значительно улучшить их липидный профиль и на 12 % снизить степень кардиоваскулярного риска.

Пока в арсенале российского врача Эквамер единственный препарат, позволяющий одновременно контролировать АГ и липидный спектр. Тем не менее, следует ожидать появления аналогичных препаратов в России в ближайшем будущем, поскольку применение комбинированных лекарственных средств, особенно с гибким дозированием имеет несомненные преимущества в длительной профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Методы оценки принадлежности лекарственных препаратов к субстратам, индукторам и ингибиторам ABCB1-белка

Якушева Е. Н., Щулькин А. В., Черных И. В., Гацанога М. В., Попова Н. М.

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Рязань, e.yakusheva@rzgmu.ru

ABCB1-белок (гликопротеин-P, Pgp) — АТФ-зависимый мембранный белок-транспортер, удаляющий из клетки липофильные эндогенные и экзогенные субстраты. Pgp локализуется в эпителии кишечника, печени, почек и эндотелиальных клетках гистогематических барьеров, поэтому считается, что он играет ключевую роль в процессах всасывания, распределения и выведения лекарственных веществ, являющихся его субстратами. Учитывая широкую субстратную специфичность Pgp и его важную роль в фармакокинетике, FDA и EMA рекомендуют все новые лекарственные препараты тестировать на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам данного белка-транспортера.

Первоначально исследования проводят *in vitro*. В качестве тест-системы используют линию клеток Caco-2 или другие клеточные линии, гиперэкспрессирующие Pgp. Клетки высеивают на поликарбонатную мембрану (ПК) transwell-plates. При тестировании веществ на принадлежность к субстратам Pgp оценивается их транспорт через ПК мембрану, опосредованный Pgp, и влияние на данный процесс известного ингибитора (верапамил, кетоконазол). При изучении принадлежности веществ к ингибиторам/индукторам Pgp тестируют их влияние на транспорт через ПК мембрану, опосредованный Pgp, известных субстратов (фексофенадин, дигоксин). Если в опытах *in vitro* устанавливают, что новый лекарственный препарат является субстратом или ингибитором Pgp, то в дальнейшем проводят опыты *in vivo*.

Цель. Разработать и апробировать метод оценки принадлежности лекарственных веществ к субстратам и модуляторам активности Pgp *in vivo*.

Материалы и методы. Для оценки принадлежности тестируемого вещества к субстратам Pgp *in vivo* анализируется изменение его фармакокинетики при совместном введении с индуктором и ингибитором белка-транспортера. Для оценки принадлежности вещества к ингибиторам/индукторам Pgp анализируют фармакокинетику маркерного субстрата белка-транспортера на фоне тестируемого вещества. Маркерный субстрат не подвергается метаболизму, выводится преимущественно Pgp.

В наших исследованиях *in vivo* в качестве тест-системы используются кролики-самцы породы Шиншилла, в качестве маркерного субстрата Pgp — фексофенадин (67,5 мг/кг массы — однократно per os до и после введения индуктора/ингибитора), в качестве индуктора Pgp — рифампицин (20 мг/кг два раза в день 10 – 14 дней), ингибитора Pgp — верапамил (20 мг/кг три раза в день 10 – 14 дней). Данным методом протестированы оригинальные отечественные препараты — мексидол, ноопепт и афобазол.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что мексидол, ноопепт и афобазол не являются субстратами Pgp, т.к. их фармакокинетика не изменяется на фоне верапамила и рифампицина. Введение ноопепта (per os 10 мг/кг 3 раза в день 14 дней) не изменяло фармакокинетику фексофенадина, что показывает отсутствие его влияния на активность Pgp. Введение мексидола (per os 50 мг/кг 3 раза в день 10 дней) вызывало увеличение C_{max} фексофенадина на 47,0 %, AUC_{0-24} на 86,5 % ($p < 0,05$), что характеризует мексидол как ингибитор Pgp. Введение афобазола (per os 3,8 мг/кг 3 раза в день 14 дней) сопровождалось повышением AUC_{0-24} фексофенадина на 105,1 % и снижением его общего клиренса на 56,8 % ($p < 0,05$), что свидетельствует об ингибировании Pgp.

Выводы. Разработан метод оценки принадлежности лекарственных веществ к субстратам и модуляторам активности

ABCB1 белка *in vivo*. Установлено, что мексидол, ноопепт и афобазол не являются субстратами ABCB1 белка, ноопепт не влияет на активность транспортера, мексидол и афобазол являются его ингибиторами.

Работа поддержана грантами РФФИ 16-44-620292_р_а, 16-04-00320 а.

18 кДа транслокаторный белок (TSPO) — новая фармакологическая мишень психотропных эффектов

Яркова М. А., Мокров Г. В.

НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, doctorpharm@mail.ru

Актуальность. Митохондриальный транслокаторный белок 18 кДа (TSPO), состоит из 5-ти трансмембранных доменов и экспрессируется в тканях, синтезирующих стероиды, включая мозг. TSPO осуществляет транспорт холестерина с внешней на внутреннюю мембрану митохондрий, что определяет скорость биосинтеза нейростероидов в клетках ЦНС. 3α-восстановленные метаболиты стероидов прогестерона и дезоксикортикостерона имеют участок связывания на ГАМКА рецепторе, взаимодействие с которым ведет к аллостерической, но отличной от бензодиазепиновой модуляции ГАМК трансмиссии. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова сконструированы и синтезированы оригинальные соединения группы 1-арилпирроло[1, 2-а]пиразин-3-карбоксамидов в качестве лигандов TSPO.

Целью настоящей работы явилась характеристика их лигандных свойств и выявление фармакологических эффектов, зависимых от взаимодействия с TSPO.

Материалы и методы: В исследовании использованы инбредные линии мышей BALB/c и C57Bl/6, аутбредные мыши CD-1 и беспородные крысы. В качестве методик исследования применяли «открытое поле со световой вспышкой» (ОП), «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «подвешивание за хвост», «распознавание нового объекта» в условиях скополаминовой амнезии.

Результаты и их обсуждение. Радиолигандным методом в экспериментах *in vitro* была продемонстрирована высокая аффинность соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 по отношению к TSPO. Значения IC_{50} для ГМЛ-1 и ГМЛ-3 составили $5{,}4 \cdot 10^{-8}$ М и $5{,}6 \cdot 10^{-7}$ М, соответственно (IC_{50} для эталонного лиганда TSPO — соединения PK11195 — составляет $1{,}1 \cdot 10^{-8}$ М).

Первичный скрининг в ряду производных 1-арилпирроло[1, 2-а]пиразин-3-карбоксамидов с использованием тестов ОП и (ПКЛ) выявил анксиолитическую активность у соединений ГМЛ-1 (*N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1, 2-*a*] пиразин-3-карбоксамида) и ГМЛ-3 (*N*-бутил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1, 2-*a*] пиразин-3-карбоксамида) при однократном внутрибрюшинном введении в интервале доз от 0,1 до 1,0 мг/кг, не уступавшую в обоих тестах анксиолитической активности диазепама в дозе 1,0 мг/кг. Установлена антидепрессивная активность соединения ГМЛ-3 в диапазоне доз 0,5 – 5,0 мг/кг при однократном и в дозе 0,5 мг/кг при 5-ти дневном в/бр введении в тесте «подвешивание за хвост». Соединение ГМЛ-1 в дозе 0,5 мг/кг обладало антидепрессивной активностью в тесте «подвешивание за хвост», только при 5-ти дневном введении

С применением селективного блокатора TSPO — соединения PK11195 была доказана вовлеченность транслокаторного белка TSPO в механизм анксиолитического и антидепрессивного действия новых соединений. Установлено, что соединение ГМЛ-1 в диапазоне доз 0,05 – 0,5 мг/кг при внутрибрюшинном введении за 1 ч до повреждения статистически достоверно противодействует нарушению рабочей памяти у крыс, индуцированной скополамином, в тесте «распознавания нового объекта».

Анксиолитические эффекты ГМЛ-1 и ГМЛ-3 в тесте ПКЛ блокировались введением трилостана, ингибитора фермента 3β-HSD (3β-гидроксистероиддегидрогеназы), и финастерида, ингибирующий фермент 5α-редуктазу, что доказывает вовлеченность нейростероидов в механизм анксиолитической активности новых лигандов TSPO.

Выводы. В ряду синтезированных в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова оригинальных производных пирроло[1, 2-*a*]пиразина, лигандов 18 кДа транслокаторного белка (TSPO) выявлены соединения, обладающие, при высокой аффинности к TSPO, выраженной анксиолитической, антидепрессивной и ноотропной активностью. Анксиолитический эффект лигандов TSPO опосредован биосинтезом нейростероидов, регулирующих ГАМК трансмиссию.

Летальные передозировки среди ВИЧ-инфицированных пациентов с синдромом зависимости от опиоидов, прошедших детоксикацию: роль налтрексона в превенции

Ярославцева Т. С., Блохина Е. А., Крупицкий Е. М., Вербицкая Е. В., Звартау Э. Э., Палаткин В. Я., Бушара Н. М.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, tatianayaroslavtseva@gmail.com

Актуальность. Дезинтоксикационная терапия и воздержание от употребления опиоидов повышает риск развития передозировок вследствие снижения толерантности. Среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) риск развития передозировок с летальным исходом в два раза выше, чем среди не ВИЧ-инфицированных пациентов.

Целью нашего исследования было сравнение частоты смертельных передозировок через 12 месяцев в двух когортах ВИЧ-инфицированных ПИН, одна из которых получала лечение налтрексоном.

Методы. Мы проанализировали данные двух клинических исследований: «Взаимодействие наркологической службы и службы помощи ВИЧ- инфицированным пациентам с целью повышения приверженности терапии и улучшения ее результатов» (Linking Infectious and Narcology Care — LINC, $n = 349$), где участники были распределены в 2 группы, одна из которых получала 5 интервенционных сессий в течение 6 месяцев, направленных на мотивирование получения лечения по поводу ВИЧ-инфекции; и «Приверженность терапии ВИЧ-инфекции у героинзависимых пациентов: сравнение перорального налтрексона и налтрексона длительного высвобождения» (Adherence to HIV Therapy in Heroin Addicts Oral vs. Extended Release Naltrexone — HAART, $n = 200$), где участники, впервые начавшие прием АРВТ, были случайным образом распределены в 2 группы, где получали терапию имплантируемой или пероральной формой налтрексона в течение 12 месяцев. На момент включения все участники были ПИН с ВИЧ-инфекцией, завершившими курс дезинтоксикационной терапии в стационаре. Первичным показателем оценки было количество передозировок с летальным исходом через 12 месяцев.

Результаты. Демографические и клинические показатели двух когорт на визите первичной оценке не отличались за исключением симптомов депрессии: у участников LINC уровень депрессии был выше (LINC (шкала CES-D >21) 76,8 % vs 38,3 % HAART (шкала BDI >21), $p < 0{,}05$). На визите через 12 месяцев 13 % участников LINC находились на амбулаторном лечении по сравнению с 67,5 % пациентов когорты HAART, из которых 73,3 % получали лечение налтрексоном. В проекте LINC было зарегистрировано 33 (13,47 %) случая летальных исходов, тогда как среди участников HAART всего 6 (4,4 %), среди которых количество смертельных передозировок опиатами у участников LINC ($n = 18$) было значимо выше, чем в когорте HAART ($n = 2$) (7,35 % vs 1,29 %, $p = 0{,}008$).

Вывод. При анализе уровня летальных передозировок в двух когортах ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков в группе пациентов, которые начали прием АРВТ и лечение налтрексоном, и продолжали его в течение 12 месяцев, количество смертельных исходов от передозировки опиоидов было значимо меньше. Учитывая тот факт, что анализ данных был проведен в двух разных проектах, и данное исследование не было рандомизированным, необходимо дальнейшее изучение влияния превентивной роли терапии налтрексоном в профилактике летальных передозировок опиоидов среди ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов. Кроме того, не смотря на сходство общих характеристик участников, когорты отличались по степени тяжести основного заболевания и уровню депрессии, что могло быть дополнительным фактором, влияющим на межгрупповые различия в частоте летальных передозировок.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

A

Azliana Jusnida Ahmad Jafri 99

I

Iezhitsa I. 125
Iezhitsa I. N. 99

K

Krasilnikova A. 125
Krasilnikova A. V. 99

L

Lidawani Lambuk 99

N

Nafeeza Mohd Ismail 99, 125
Natasha Najwa Nor Arfuzir 99
Nurul Ainsya Bakry 125

O

Ozerov A. A. 99

P

Puneet Agarwal 99

R

Renu Agarwal 99, 125

S

Siti Hamimah Sheikh Abdul Kadir 125
Spasov A. A. 99
Абаимов Д. А. 8
Абакумова Т. Р. 154
Абдулганиева Д. И. 88
Абдулкеримова Ф. Д. 19
Абдуллина А. А. 8, 41
Абрамова В. М. 150
Абрамова Е. В. 8, 45
Абрамова М. В. 9
Абуова Ж. Б. 202
Авакян Г. Г. 46
Авдюнина Н. И. 9, 136, 247
Авдюнна Н. И. 50
Авксентьева М. В. 10
Авраменко Н. О. 87
Автина Т. В. 206
Агеев В. П. 133
Адаев А. М. 77
Адекенов С. М. 42
Ажикова А. К. 10
Азлиана Джуснида Ахмад Джафри 99
Акимов М. Г. 270
Акулова Н. Ю. 201
Акшалова А. Т. 203
Алеева Г. Н. 38, 259
Алексеев В. К. 275
Алексеев И. В. 11, 160, 229
Алексеев К. В. 35, 244, 276
Алексеева И. И. 252
Алексеева С. В. 11, 11, 160, 160, 229, 229
Алехин Е. К. 176
Алибеков Х. О. 135
Алиев А. Н. 11
Алиев О. И. 12, 192
Аликина Н. А. 12, 13
Алтынбеков О. М. 13
Алфёров П. К. 207
Алхазова Р. Т. 171
Амелин А. В. 211
Амиркулова М. К. 13
Андреева А. В. 13, 14, 234
Андреева Л. А. 14, 48, 56, 92, 140, 167, 214, 252, 253, 253, 270, 270
Андрюшкова Ю. А. 74, 149
Андяржанова Э. А. 15
Анисимова А. А. 160
Анисимова В. А. 77
Анисина Е. А. 15, 277
Анищенко А. М. 192
Анохин П. К. 267
Анохина И. П. 267
Анпилова А. Э. 38
Антипов П. И. 145, 177, 208
Антипова Т. А. 15, 16, 17, 145, 177, 188
Антонов С. А. 61
Антушевич А. Е. 26
Аргуновская М. А. 9
Аркатова Л. В. 192
Арсеньева Е. Л. 61
Артемьева М. М. 187
Арушанян Э. Б. 17, 17, 105, 172
Архипов В. В. 18, 18
Архипова Т. В. 19
Астраханцева И. В. 40
Атаева З. Н. 273
Аточин Д. Н. 264
Афанасьев Б. В. 58
Ахметова Л. Ш. 171
Ахундов Р. А. 11, 19

Б

Бабаян Л. Э. 211
Бабаян С. В. 151, 152
Бабин В. В. 9
Бабков Д. А. 34, 122, 148
Бабкова В. А. 229
Багатурия Г. О. 135
Багметова В. В. 20, 51, 151
Баженова Е. Ю. 134, 134
Базарный В. В. 100
Базитова А. А. 87
Байбурский Ф. С. 9
Баймурзин Д. Ю. 145
Байрамов А. А 232
Байрамов А. А. 49
Байчурина А. З. 20, 21, 216, 216
Бакулин Д. А. 21, 248
Бакуринских А. А. 22, 139
Балацкий А. В. 193
Барбашова Л. Н. 22
Барков А. О. 219
Баронина Н. В. 233
Барсуков Н. Н. 135
Барчуков В. В. 23, 128, 162
Барчуков В. Г. 23
Барыгин О. И. 27
Барышева В. О. 24, 111
Батищев С. А. 24
Батищева Г. А. 24, 24, 62
Батоцыренова Е. Г. 25, 83, 95, 123
Батракова К. В. 157
Батурин В. А. 25
Бачурин С. О. 26
Башарин В. А. 26, 245
Бедова Д. В. 91
Безуглов В. В. 270
Бейер Э. В. 17
Белинская Д. А. 27
Белозерская Г. Г. 39
Белозерцев Ф. Ю. 27
Белозерцев Ю. А. 27, 213, 221, 276
Белозерцева И. В. 28
Белоусов М. В. 213
Белых М. А. 28
Белякова А. Г. 29
Белякова А. С. 47
Бердникова Т. И. 29
Береговых Г. В. 257
Бережнова Т. А. 30, 196, 231
Беркович Р. Р. 227
Беспалов А. Ю. 6, 72
Бессолова Ю. Н. 139
Бесхмельницына Е. А. 206
Бибик Е. Ю. 30
Бибик И. В. 30
Блаженко А. А. 198
Блохина Е. А. 31, 111, 185, 280
Блынская Е. В. 35, 244, 276
Бобров М. Ю. 263
Боброва Т. И. 222, 225
Бобровникова М. Ю. 77
Богачёва Т. Е. 31
Богачук А. П. 92
Богданова И. О. 174
Богомольный М. П. 58
Богус С. К. 51
Бойко С. С. 32, 34
Бокиева С. Б. 108
Болатчиев А. Д. 25
Болотова В. Ц. 32, 243
Большакова Р. Ф. 9
Бондаренко А. А. 133
Бондаренко Е. В. 91, 254
Бонцевич Р. А. 33
Борисов А. В. 33, 163
Боровская Т. Г. 33
Бородулина Е. В. 130, 153
Бортников Н. С. 236
Боташева В. С. 17
Бохан Н. А. 179, 274
Бочков П. О. 34, 60, 118, 143, 270

Бояновская В. В. 192
Брель А. К. 209
Бригадирова А. А. 34, 235, 278
Бродянский В. М. 185
Брюн Е. А. 98
Бугаев П. А. 26
Бугаева Л. И. 35, 55, 69, 132, 139
Буева В. В. 35
Бузлама А. В. 36, 118
Бузник Г. В. 36
Буйнов Л. Г. 36
Булатова М. В. 122
Булушова Н. В. 37, 212
Бульон В. В. 37, 215
Бурда С. Ю. 38
Бурда Ю. Е. 38, 124
Бурыкин И. М. 38, 259
Бушара Н. М. 31, 185, 280
Буюклинская О. В. 184
Быков В. Н. 42, 72, 252
Бычичко Д. Ю. 39
Бычков Е. Р. 139, 198

В

Вавилова В. А. 39
Ваизова О. Е. 220
Вайман Ю. Ю. 40
Вакуненкова О. А. 95
Валеева И. Х. 53, 110
Вальдман Е. А. 54, 94, 97, 154
Василевич Ф. И. 69, 158
Василевский А. А. 186
Василенко Г. Ф. 219
Василенко Е. А. 40
Васильев П. М. 122, 229
Васильева Е. В. 8, 41, 92, 112
Вахитова Ю. В. 41
Вахрушев И. В. 164
Вдовиченко В. П. 252, 253, 253
Венгеровский А. И. 42
Вербицкая Е. В. 31, 185, 280
Веретинская А. Г. 267
Верхоляк Д. В. 248
Ветошкина Т. В. 75, 78, 266
Ветрова М. В. 31
Ветряков О. В. 42
Виноградова И. А. 84
Виноградова Э. Ю. 21
Виноградова Ю. С. 128
Вититнова М. Б. 23, 43, 102, 116, 127, 128, 144, 159, 162, 207, 233, 263
Владимирова О. О. 252
Войцехович К. О. 95
Волкова А. А. 43
Волкова А. В. 11, 11, 43, 104, 121, 132, 160, 160, 229, 229, 272
Волкова Н. А. 136
Волкова Ю. С. 118
Волотова Е. В. 21, 44, 248
Волчегорский И. А. 44
Волчо К. П. 134
Волынникова Е. Н. 187
Вольхин Н. Н. 223
Воробьева В. В. 45
Воронин М. В. 45, 102
Воронина Т. А. 46
Воронина Т. А 50, 137
Воронина Т. А. 9, 83, 93, 96, 97, 104, 104, 106, 132, 138, 144, 155, 156, 162, 170, 170, 175, 272
Воронина Я. А. 56, 152
Воронков А. В. 46, 47
Воронова О. Л. 175, 266
Воропаев Н. В. 47
Воскресенская О. Г. 47, 231
Вотьяк К. Т. 15
Воюшина Т. Л. 74
Высоких М. Ю. 214
Вьюнова Т. В. 14, 48, 270

Г

Габбасова Н. В. 24
Габдрафиков Д. Р. 249, 249
Габдрафиков Р. Р. 249, 249
Габдрахманов А. И. 91
Гаврилов Н. А. 49
Гаврилова Н. А. 176
Гадельшина А. А. 49, 249, 249
Гаджибекова Л. Г. 194
Гаевая Л. М. 9, 50, 63, 100, 218
Гайворонская Ю. В. 210
Гайдай Д. С. 166
Гайдуков И. О. 46, 50
Гайдукова К. А. 50
Гайнетдинов Р. Р. 236
Гайнетдинова А. Н. 88
Галенко-Ярошевский П. А. 51
Галимзянов Х. М. 105
Ганзикова Н. С. 20, 51, 151
Ганцгорн Е. В. 52, 126, 130, 259, 260
Ганьшина Т. С. 52, 59, 112, 136, 154
Гараев Р. С. 20, 53, 88, 110
Гараева А. Ф. 53
Гарибова Т. Л. 54, 124
Гасанов М. Т. 106
Гацанога М. В. 264, 279
Гедзун В. Р. 71
Геращенко А. Д 54
Гетманенко А. Ю. 35, 55, 139
Гирфанова А. С. 157, 251
Гладких В. Д. 55
Глазова Н. Ю. 56, 140, 152
Глориозова Т. А. 73
Глушаков Р. И. 135, 198, 198
Говорова Ю. А. 172
Гоголева И. В. 56
Гоголь Е. С. 57
Голибродо В. А. 246
Головина Е. Л. 57
Голубев Е. М. 39
Голубович В. П. 47, 231
Гольдапель Э. Г. 158
Гончарова А. Я. 91, 254
Гончарова Е. В. 58
Гончарова Н. Ю. 24, 62
Горай Е. А. 86
Горбатова Д. М. 58
Горбач Т. В. 207
Горбунов А. А. 59
Горбунов С. С. 82
Горбунова Н. С. 207
Горбунова Ю. В. 59, 182
Горелов П. И. 59
Городецкая Е. А. 103
Гороховский В. С. 60
Горшкова Е. Н. 40
Горячев Д. В. 78, 238
Гостюхина А. А. 89
Грапов Д. О. 208
Граф А. В. 269
Гребенникова И. В. 81
Грек О. Р. 268
Грекова А. И. 80
Гречко О. Ю. 77, 143
Грибакина О. Г. 60, 82, 118, 143, 270
Грибовская И. А. 61
Гривенников И. А. 61, 153
Григоркевич О. С. 62
Гриднев Н. С. 62
Гриневич С. В. 254
Гришин С. Н. 91
Гришина Е. А. 98
Гришина Т. Р. 103, 197
Грищенко А. А 207
Грищенко Н. Д. 207
Громова Л. Е. 63, 128
Громова О. А. 56, 197, 197
Груздев Г. А. 56, 152
Грушевская Л. Н. 9, 50, 63, 100, 136, 218, 247
Губарева В. О. 64, 189
Гудашева Т. А. 15, 41, 62, 64, 68, 118, 118, 124, 144, 145, 162, 162, 187, 188, 239, 240, 241
Гудкова А. А. 36
Гудкова А. Н. 224
Гудырев О. С. 89
Гулевская О. Н. 65
Гулиева С. Т. 19
Гульнева М. Ю. 65
Гумаргалиева К. З. 108
Гуревич К. Г. 86, 145
Гуреева А. А. 66
Гурова В. В. 66
Гурова Н. А. 66
Гурович О. В. 81
Гурьев А. М. 213
Гусаков В. С. 193
Гусев Е. И. 6
Гусева К. Д. 214
Гуськова Т. А. 66, 250

Д

Даваа В. В. 57
Давыдова В. В. 67
Дадаева И. М. 86
Дадаян А. К. 92
Даниленко А. П. 67
Даниленко Л. М. 67, 124
Данилов А. И. 116
Даргаева Т. Д. 137, 256
Даугель-Дауге Н. О. 68
Деев И. А. 153
Деева О. А. 68
Дель О. А. 89
Деменко А. В. 30
Демидов В. И. 169
Денисенко Е. Д. 218
Денисова Т. Д. 35, 69, 132
Дергунова Л. В. 140
Джавахян М. А. 137

Джафаров М. Х. 69, 158
Джурко Ю. А. 263
Дзюркевич М. С. 148
Диваева Л. Н. 160
Дивирова Д. Р. 166
Дмитриев А. В. 73
Дмитриев А. И. 69
Дмитриева А. А. 166, 211
Дмитриева Е. В. 196
Дмитриевская М. И. 29, 70
Добрина Ю. В. 36
Добринская М. Н. 70, 139
Довбнюк К. О. 71
Додонова Н. А 74
Додонова Н. А. 73, 86, 122, 208
Долгорукова А. Н. 236
Долотов О. В. 153
Доротенко А. Р. 236
Дорофеева О. А. 157, 174
Дорофейкова М. В. 236
Дорошенко Е. О. 71
Дорошенко О. С. 29
Доценко А. М. 163
Драволина О. А. 28, 72
Драчев И. С. 72
Дробленков А. В. 49
Дружиловский Д. С. 73
Дубищев А. В. 73, 74, 86, 87, 122, 136, 208
Дубовская С. И. 74
Дубовская Т. Г. 254
Дубровская В. И. 164
Дубская Т. Ю. 75, 78, 266
Дубынин В. А. 71, 75
Дуденкова М. Е. 50
Дул В. Н. 256
Дуля М. С. 106
Дунаева Е. А. 171
Дурнев А. Д. 15, 58, 68, 76, 79, 128, 159, 191, 273
Дурнев С. О 193, 218
Дыгай А. М. 220, 220
Дьяченко И. А. 76, 185, 186, 219
Дьяченко С. В. 77
Дябина А. С. 62

Е

Евдокимова Н. Р. 129
Егорова Н. А. 42
Елисеева Н. А. 179
Елисеева Н. В. 77, 143
Енгалычева Г. Н. 238
Ерёменко Н. Н. 78
Еремин А. В. 30
Еремкин А. В. 67
Еримбетов К. Т. 91, 254
Ермакова Н. Н. 78, 220
Ермолаева Л. А 253
Ермолаева Л. А. 75, 78, 175, 220, 220, 266
Ершиков С. М. 230
Ершов Е. Е. 171
Ершов К. И. 147
Есавкина А. Н. 133
Есенина А. С. 264
Ефремова А. С. 173

Ж

Жалгасбай Ж. Ж. 203
Жанатаев А. К. 15, 58, 68, 79, 191, 277
Жариков А. Ю. 79
Жаркова Л. П. 79, 80
Жданов В. В. 81, 94, 146
Жданова О. А. 81
Жданович И. В. 81
Жердев В. П. 32, 34, 60, 82, 118, 143, 270
Животова В. А. 171
Жигалова Е. А. 22
Жигалова О. О. 277
Жидоморов Н. Ю. 82
Жиляева Е. Х. 25, 83, 123
Жмуренко Л. А. 46, 50, 83, 137
Жук И. Е. 83
Жукова Л. Г. 7
Жукова М. А. 220
Жукова О. Б. 89
Жукова О. В. 84
Жукова Э. В. 226
Жуковская О. Н. 34
Журавлев Я. А. 77
Журавлева М. В. 84, 85
Журиков Р. В. 114, 114, 115
Жученко М. А. 37

З

Забокрицкий Н. А. 85
Заборовский А. В. 86
Забродина В. В. 11, 273
Загайнова Е. В. 22
Заика В. Г. 130
Зайнуллина Л. Ф. 41
Зайцев К. В. 89
Зайцева Е. Н. 73, 86, 87, 87, 136, 208
Зайцева М. А. 95
Зайцева Н. М. 9
Залунин И. А. 37, 212
Залялютдинова Л. Н. 88, 88
Замощина Т. А. 29, 89, 245
Замыцкий Я. М. 89
Зарубина И. В. 90
Застрожин М. С. 98
Захаров А. В. 90
Захаров А. Д. 11, 160, 229
Захарова М. Н. 224
Звартау Э. Э. 31, 72, 111, 185, 236, 280
Зверев Я. Ф. 190
Звонарева Ж. С. 91
Звягинцев А. А. 208
Зеленер А. О. 49, 232
Земляной Р. А. 91
Зиганшин А. У. 91
Зиганшина Л. Е. 53, 113, 154, 164, 201, 242
Золкина И. В. 92
Золотарев Ю. А. 92
Золотов Н. Н. 93, 96, 96, 97, 155, 177, 239
Золотова Е. А. 160
Зубова Т. А. 92, 253
Зуева Е. П. 213
Зурдинов А. З. 93
Зурдинова А. А. 94
Зюзьков Г. Н. 81, 94

И

Ибрагимов В. М. 95
Иванов В. В. 42
Иванов М. Б. 95
Иванов С. В. 96
Иванов С. М. 73
Иванова В. В. 268
Иванова Е. А. 96, 97, 104, 106, 144, 155, 156
Иванова Е. С. 164
Иванова О. А. 176
Иванова Ф. Г. 221
Иванова Ю. Д. 163
Иванова Ю. И. 97, 188, 225
Иванцова Н. Л. 29
Ивашкина Н. Ю. 174
Иващенко Д. В. 98
Ивкин Д. Ю. 98
Игнатьев И. В. 266
Иежитца И. 125
Иежица И. Н. 99
Изможерова Н. В. 100
Илларионов А. А. 63, 100, 218
Илларионова Е. С. 67
Илларионова Н. В. 134
Иллариошкин С. Н. 61
Ильиных Н. С. 100
Илькевич Т. Г. 101
Илюха В. А. 84
Имаев А. Б. 101
Иноземцев А. Н. 108
Иноземцева Л. С. 153
Ионова Е. О. 43, 62, 102, 127, 159, 233
Ионова И. О. 128
Исаева Д. Н. 21
Искендерова З. Ш. 11
Исмаилова А. М. 247, 248

К

Кабак В. А. 39
Кадников И. А. 45, 102
Казакова С. Б. 102
Кайдаш О. А. 42
Калачева А. Г. 103
Каленикова Е. И. 103
Калинина А. П. 104
Калинина Т. С. 83, 104, 132, 144, 272
Калинкина М. А. 71, 74, 149
Камалова С. И. 33
Каменский А. А. 47, 152, 231, 269
Каминская О. В. 17, 105
Кантемирова Б. И. 105
Капанадзе Г. Д. 106
Капица И. Г. 97, 104, 106, 144
Карабаева В. В. 107
Каркищенко В. Н. 107
Каркищенко Н. Н. 107
Карпова И. В. 198
Карпухина О. В. 108
Карташова Е. А. 108
Касабов К. А. 109, 131
Касаткин А. А. 109, 205
Кательникова А. Е. 166
Качалов К. С. 11, 160, 229
Кашапов Л. Р. 53, 110
Кашкин В. А. 39, 110, 133, 148, 271

Кашуро В. А. 25, 83, 95, 123
Кельдибеков М. Ю. 66
Кербенёв Э. Е. 222, 225, 253
Кетова Г. Г. 24, 111
Кибитов А. О. 111, 185
Кива А. А. 19, 112
Кильдишева К. В. 172
Ким Г. А. 112
Кимаев А. Н. 243
Кинзирский А. С. 178
Киншт Д. Н. 147
Кисарь Л. В. 113
Киселева Е. В. 230
Киселева Н. М. 180
Клементьева Н. В. 22
Клёц О. П. 113
Климкина Е. И. 178
Кобякова О. С. 153
Ковалев Г. И. 15
Ковалёв Г. И. 8, 41, 92, 114, 119, 236
Ковалев И. Г. 46, 162
Коваленко В. В. 272
Коваленко Л. П. 114, 114, 115
Коваленок Т. В. 115, 174
Коврижина А. Р. 264
Кодониди И. П. 151, 152
Кожевникова Л. М. 43, 116, 127
Козик В. С. 92
Козлов Д. Г. 37, 212, 246
Козлов С. В. 55
Козлов С. Н. 116, 116
Кокорев А. В. 86
Колесниченко П. Д. 117, 117
Колик Л. Г. 16, 116, 119, 120, 127, 131, 168, 207, 233, 263, 265
Колокольцова М. Ю. 130, 153
Коломиец О. В. 139
Колосова О. А. 118
Колхир В. К. 256
Колыванов Г. Б. 82, 118
Колясникова К. Н 118
Колясникова К. Н. 8, 41, 177
Кондрахин Е. А. 119
Коноваленко И. В. 204
Коновалова Е. С. 126
Константинопольский М. А. 119, 120
Копицына У. Е. 103
Коптяева Р. Г. 120
Копылов М. В. 205
Кораблева А. А. 164, 242
Коренская И. М. 118, 121
Коржова К. В. 114, 114, 115
Коржова Т. М. 35, 55, 139
Корнилова О. Г. 126
Королев А. О. 43, 104, 121, 132
Королёв А. О. 272
Корсаков М. К. 91
Корчагина Д. В. 122
Косолапов В. А. 122
Кост Н. В. 92, 140
Костина Д. А. 123
Косточка Л. М. 59, 170
Кострова Т. А. 25, 83, 123
Костырева М. В. 8
Костыро В. В. 124
Костыро Я. А. 57, 124
Котельникова А. С. 67, 124
Котельникова С. О. 54, 124
Котлова Е. К. 37
Котляров А. А. 9
Крайнева В. А. 54, 124
Красавин М. Ю. 91
Красильникова А. 125
Красильникова А. В. 99
Краснов Е. А. 29
Краснов К. А. 25
Краснова М. В. 98
Красных Л. М. 219
Крашенинникова С. В. 101, 251
Кривов В. О. 28
Кривоколыско С. Г. 30
Криворученко В. Б. 244
Кривых М. А. 83, 126
Кротова Ю. Н. 19, 112, 126, 259
Круглов С. В. 16, 145
Крупин В. А. 78, 220, 220
Крупицкий Е. М. 31, 111, 127, 185, 280
Крыжановский С. А. 17, 23, 43, 62, 102, 116, 127, 128, 144, 159, 162, 188, 207, 233, 263
Крылов И. А. 128
Крылова И. Б. 129, 215
Крылова С. Г. 146
Крысанова В. С. 84
Крышень К. Л. 166
Ксенева С. И 130
Ксенева С. И. 129
Кувакин С. Г. 224
Кувалдина К. А. 40
Куделина О. М. 52, 130
Кудрин В. С. 15, 109, 131, 131, 170, 170, 236
Кудряшов Н. В. 83, 104, 109, 121, 132, 170, 272
Кудряшова А. И. 220
Кузнецова В. А. 172
Кузнецова Е. Н. 118
Кузнецова Н. Н. 37
Кузнецова О. С. 114, 114, 115
Кузубова Е. А. 35, 55, 69, 132
Кукес В. Г. 266
Куксгауз И. А. 133
Кулагин К. Н. 141
Кулагина Д. А. 146
Кулакова А. В. 191
Куликов А. В. 134, 134
Куликов А. Л. 206
Куликов А. Н. 98
Куликов Е. С. 153
Куликов О. А. 133
Куликов С. В. 222
Куликова Е. А. 134, 134
Куликовский В. Ф. 38
Кульченкова Т. И. 150
Кундашев У. К. 93
Куница З. А. 223
Куприянов Д. А. 140
Курбанов Р. А. 135
Курбанов Р. Д. 8, 134
Кургузова Д. О. 219
Курдюмов И. Н. 59, 112, 135
Курза Е. В. 52, 112, 136, 154
Куркин В. А. 122, 136
Куркин Д. В. 21, 248
Куркина А. В. 122
Курко О. Д. 153
Курманов Р. К. 137
Курманова Е. Н. 137, 186, 256
Кутепова И. С. 137, 138
Кучерявенко А. Ф. 138, 209
Кучин А. В. 12, 33

Л

Лаврова Е. Б. 35, 132
Лагарькова М. А. 61
Лагунин А. А. 73
Ламзина Т. Ю. 78
Лапин Б. А. 272
Лапина Н. В. 95
Лапкина Г. Я. 135
Ларионов Л. П. 22, 70, 139, 195, 214
Лебедев А. А. 139
Лебедева И. С. 140
Лебедева О. С. 61
Лебедева С. А. 35, 55, 139
Левитан А. И. 234
Левицкая Е. С. 68
Левицкая Н. Г. 56, 140, 152, 214, 263
Левкова Е. А. 141, 189
Левченкова О. С. 141
Лемперт А. Р. 39
Лепехова С. А. 57
Леушина Е. А. 142
Лидавани Ламбук 99
Лилеева Е. Г. 261
Лиманова О. А. 142
Лимборская С. А. 140
Липкин В. М. 92
Лисина С. В. 209
Лисицкий Д. С. 143
Литвин А. А. 82, 143
Литвинов Р. А. 77, 143
Литвинова С. А. 46, 50, 137, 138, 144, 162, 170
Лиходедова В. П. 150
Лихошерстов А. М. 144, 162
Лобанова Е. Г. 86
Ловцова Л. В. 145
Логвина Е. О. 248
Логвинов И. О. 145
Логвинова Ю. С. 39
Лопатина К. А. 146
Лосев Н. А. 278
Лоскутов С. И. 135
Лось М. С. 224
Лузин В. И. 210, 251
Лукоянов И. А. 109
Лукьянова Ю. С. 146
Лунин В. А. 275
Лупанова И. А. 137, 256
Лысенко А. В. 33
Любашина О. А. 227
Любиш А. П. 195

М

Магомедова З. Ш. 146
Магомедова П. М. 171
Магомедова Р. Г. 171
Мадонов П. Г 78
Мадонов П. Г. 75, 147
Мазанова Ю. А. 69, 132
Мазин П. В. 147
Мазина Н. К. 147

Мазукина Е. В. 148
Майка О. Ю. 148
Макаров В. А. 133, 149
Макаров В. Г. 39, 110, 148, 271
Макарова Е. А. 216
Макарова Л. М. 179
Макарова М. Н. 39, 110, 133, 148, 166, 271
Макарчук В. М. 256
Маклакова А. С. 269
Макляков Ю. С. 52, 126, 130, 259
Малафеева Э. В. 65
Малородова Т. Н. 150
Малыхина Л. С. 39
Маль Г. С. 150
Мальцев Д. В. 150, 160, 235, 278
Мальцев М. В. 35, 55, 69, 132
Малюженко И. В. 20, 51, 151
Мамлеев А. В. 46
Маммаев С. Н. 146
Манвелян М. М. 151, 152
Манвелян Э. А. 151, 152
Мандель А. И. 274
Мануилова Е. С. 61
Манченко Д. М. 56, 140, 152
Мареев И. В. 130, 153
Марков Д. Д. 153
Марон А. Д. 166
Мартынов М. Ю. 6
Мартынчик И. А. 137
Марусевич В. А. 182
Марьясов М. А. 67
Масалбекова А. А. 154
Масалова О. О. 102
Масленников Д. В. 52, 112, 135, 136, 154
Маслова М. В. 269
Маслюков А. П. 155
Маслюков П. М. 155
Матюшкин А. И. 97, 155, 156
Махаева Г. Ф. 26
Махмудова Ж. А. 93
Машанова В. А. 33
Маяцкая Е. С. 30
Медведев О. С. 103, 193
Медведева Н. А. 187
Мелехова А. С. 95
Мелихова Н. В. 69
Мельникова В. М. 156, 212
Меньшикова И. А. 157
Меньших Л. Е. 73
Метлина М. В. 115, 157, 174
Мизина П. Г. 137, 186, 256
Минакина Л. Н. 158
Мирзаев М. Н. 69, 158
Мирзаева К. М. 69, 158
Мирзоян Р. С. 136, 159
Миронов В. Ф. 110
Миронов К. О. 171
Миронов М. С. 39
Мирошкина И. А. 11, 11, 43, 115, 128, 159, 160, 160, 229, 229
Мирошников А. Е. 261
Мирошников М. В. 150, 160, 278
Мирошниченко И. Ю. 44
Мирошниченко Л. А. 81, 94, 196
Митрохин Н. М. 161, 161
Михайлов А. Д 127
Мишенина С. В. 147
Моисеев К. Ю. 155
Мокренко Е. В. 90
Мокров Г. В. 46, 50, 62, 137, 144, 162, 162, 187, 280
Мокрова Е. Д. 273
Мокроусов М. И. 107
Мокроусова В. О. 173
Морковин Е. И. 163
Морковина Я. В. 163, 235, 278
Морковник А. С. 34, 160
Морозова С. И. 86
Морозова Т. В. 136
Мохонов В. В. 40
Мужикян А. А. 133, 148, 166, 271
Музалевская Е. Н. 24, 121
Мулланурова А. Ф. 164
Муляр А. Г. 86
Мунина И. И. 73, 122, 208
Мунина И. И. 74
Мурашев А. Н. 37, 76, 164, 185
Муртазалиева Х. А. 164
Мурталиева В. Х. 165
Мусина Н. З. 165
Муфазалова Л. Ф. 101, 157, 166, 251
Муфазалова Н. А. 101, 157, 166, 251
Мухамедшина Э. И. 166
Мухаметзянова Э. И. 166
Мыльников П. Ю. 167, 264, 275
Мясоедов Н. Ф. 14, 48, 56, 61, 92, 140, 140, 167, 214, 252, 253, 253, 269, 270, 270

Н

Нагаев И. Ю. 14, 167, 270, 270
Надеждин С. В. 38, 124
Надорова А. В. 16, 131, 168, 233, 265
Назаренко М. Ю. 168
Назаренко Н. А. 168
Назаренко О. А. 169
Намазова А. Э. 224
Напалкова С. М. 169
Наплёкова П. Л. 59, 109, 170
Наркевич В. Б. 109, 131, 170, 170, 236
Насакин О. Е. 67
Насрулаева Х. Н. 171
Насырова Р. Ф. 171
Наташа Наджва Нор Арфузир 99
Науменко В. С. 171, 196
Науменко Л. В. 172
Наумов С. С. 172
Нафиза Мохд Исмаил 99, 125
Небольсин В. Е. 220
Неведрова О. Е. 39
Невская Н. А. 173
Недорубова И. А. 173
Недоспасов С. А. 40
Незнамов Г. Г. 93, 157, 174, 174, 239
Незнанов Н. Г. 127, 171
Некрашевич А. Л. 208
Немова Е. П. 58, 228
Неробкова Л. Н. 46, 50, 144, 162, 175
Нестерова Ю. В. 146
Неупокоева О. В. 78, 175, 253, 266
Нигматуллина А. Р. 109
Никитин Д. О. 216, 216
Никитин С. В. 115
Никитина И. Л. 176
Никитюк Н. Ф. 176
Никифорова Т. Д. 116
Никишин А. С. 245
Николаев С. В. 15, 17, 177, 188
Николаева Н. С. 178
Николаева О. Н. 13, 177, 234
Новиков В. Е. 141, 178
Новикова Н. А. 179
Новицкий А. А. 34, 143, 270
Новожеева Т. П. 179, 274
Новосадова Е. В. 61
Новоселецкая А. В. 180
Ноздрачев А. Д. 155
Носков С. М. 65
Носкова Т. Ю. 8
Носова П. С. 180
Нурул Айнша Бакри 125

О

Оболенская О. А. 103
Обухов Ю. И. 176
Обухова Е. С. 84
Ованесов К. Б. 181
Овчинникова А. Г. 21
Оганесян Э. Т. 151, 152
Огиенко Н. А. 181
Одинец А. Д. 182
Озеров А. А. 66, 99, 132, 182, 210
Озерова И. В. 96
Оковитый С. В. 28, 98, 169, 182, 200, 237, 237, 265
Окуневич И. В. 183
Олефир Ю. В. 183
Омаров Ш. М. 146, 273
Опарина Ю. В. 58
Орлова Т. С. 184
Осадченко Н. А. 163
Осипенко А. В. 139
Острикова О. И. 12
Островская Р. У. 41, 184, 277
Охапкин С. О. 225

П

Павлова Г. В. 15
Павлова Л. Е. 272
Пажинский А. Л. 189
Палаткин В. Я. 31, 185, 280
Паликов В. А. 185, 186, 247
Паликова Ю. А. 185, 186, 247
Палютин Ш. Х. 186
Пан Э. С. 78, 220, 220
Паникратова Я. Р. 140
Панин В. П. 137, 186
Панина М. И. 137, 186, 256
Пантилеев А. С. 187
Пантюхова Е. Ю. 8
Панькова Н. В. 187
Пахомова А. В. 220, 220
Пащенко В. П. 168
Пащенко Г. С. 168
Пегашова М. А. 97, 188, 225
Пекельдина Е. С. 17, 102, 188
Переверзева Э. Р. 212, 246
Перепелкина О. В. 181, 241
Пересыпкина А. А. 64, 141, 189

Перова Н. Н. 24
Перфилова В. Н. 189
Перфильев В. Ю. 190
Першина М. А. 117, 117
Першина О. В. 220, 220
Петров А. Н. 95, 143
Петров В. И. 190
Петров С. В. 9
Петрова Н. В. 106
Петровская А. Ю. 92, 253
Петровский А. К. 253
Петухова Н. Ф 246
Пикуза Т. В. 226
Пименов И. Д. 153
Пиотровский Л. Б. 183, 191
Плигина К. Л. 191
Плотников М. Б. 12, 219, 264
Плотникова А. В. 216, 216
Плотникова Т. М. 192
Плохотнюк Н. И. 24
Победа А. С. 192
Поварнина П. Ю. 43, 68, 118, 193, 239, 240, 241
Поварова О. В. 193
Поветьева Т. Н. 146
Погабало А. В 193, 218
Погабало К. А 193, 218
Погодин П. В. 73
Погорелый В. Е. 179
Погосова Л. Э. 151, 152
Пожилова Е. В. 178
Позднев В. Ф. 93
Поздняков Н. О. 261
Покровская Т. Г. 150, 194, 227
Покровский В. С. 212
Покровский М. В. 38, 89, 146, 194, 206, 244, 244
Полевик И. В. 195, 212
Полетаева И. И. 181, 241, 255
Полетаева Ю. Г. 30
Полушин А. Ю. 28
Полушин Ю. С. 28
Полякова Т. Ю. 94
Попов А. А. 100
Попов А. В. 105
Попов А. П. 9
Попов С. С. 209
Попова Е. В. 12
Попова Н. А. 195
Попова Н. В. 221
Попова Н. К. 134, 196
Попова Н. М. 279
Поройков В. В. 73, 164
Портнягин И. В. 58
Правдивцева О. Е. 136
Преображенская Н. С. 30, 196, 231
Привалов К. А. 139
Прилепская Д. Р. 148
Проклова Г. Ф. 226
Прокофьев А. Б. 85, 219
Прокофьев И. И. 189
Пронин А. В. 197, 197
Проскурякова Т. В. 267
Прошин С. Н. 135, 198, 198
Пунит Агарвал 99
Пустохайлов И. В. 10
Пчелинцев М. В. 58
Пядушкина Е. А. 198, 199, 199
Пятаев Н. А. 86
Пятин Б. М. 9, 50, 63, 100, 136, 218, 247

Р

Радько С. В. 200
Разгулин А. С. 200
Раззакова Ч. М. 201
Разина Т. Г. 213
Разумкина Е. В. 267
Раков А. А. 91, 201, 224
Раскин С. Ю. 34
Рассохина Л. М. 44, 202
Рахимов К. Д. 202, 203
Ращенко А. И. 229
Ребеко А. Г. 208
Ревищин А. В. 15
Ревякин А. О. 106
Редкозубов С. В. 203
Резников К. М. 204
Рейнюк В. Л. 26
Рейхардт Б. А. 204
Рену Агарвал 99, 125
Решетников А. П. 205
Решетов Я. Е. 29
Решетько О. В. 180, 205, 226, 234
Ржевский Д. И. 37
Ржезников В. М. 255
Роговский В. С. 206
Рожнова Д. В. 206
Романов Б. К. 183
Романова Л. Б. 161
Ромащенко О. В. 207
Рощевская И. М. 127, 207, 263
Рудик А. В. 73
Рудых З. А. 221
Румбешт В. В. 207
Румшиская А. Д. 140
Румянцев Н. А. 208
Русанов Н. О. 223
Рыбакова К. В. 127
Рыбалкина Е. Ю. 270
Рыбалкина О. Ю. 220
Рыбачкова Ю. В. 262
Рыженкова И. Г. 180
Рыжикова К. А. 98
Рыкалина Е. Б. 226
Рябиченко В. В. 37, 212

С

Сабитова Е. Б. 204
Савирова Т. Ю. 73, 122, 208
Савченко Е. А. 15
Садовой В. В. 25
Садыкова Р. Г. 21
Саенко Н. Ю. 126, 260
Сазонова Н. М. 59, 208, 241
Салазникова О. А. 209
Салахутдинов Н. Ф. 134
Саленко Ю. А. 209
Салимов Р. М. 41, 119, 236
Салихов Д. А. 163
Салихова Д. И. 173
Самарин С. Н. 224
Самокрутова О. В. 74, 122, 208
Самотруева М. А. 10, 165, 210, 210, 217, 217
Самсонов М. Ю. 166, 211
Самулыжко Ю. С. 211
Самыкина И. А. 153
Санникова Е. П. 37, 212
Сапегин И. Д. 29, 212
Сапронов Н. С. 183, 204
Сарвилина И. В. 95, 108
Сарычева М. В. 38
Сарычева Н. Ю. 71, 75
Сатарбай С. С. 202
Сатбаева Э. М. 13
Сафирова Т. Ю. 74
Сафонова А. Ф. 129
Сафонова Е. А. 213
Сафроненко А. В. 52, 130
Сафронова Е. С. 27, 213
Сахаутдинова Р. Р. 214
Свердлов Е. Д. 7
Светлик М. В. 89
Свиткова В. О. 151, 152
Себенцова Е. А. 140, 214, 263
Седова М. Ю. 275
Сейталиева А. М. 13
Селезнева А. А. 47
Селиванова Н. Э. 130
Селимов М. А. 25
Селина Е. Н. 37, 215
Семенов С. В. 17
Семенова Н. В. 215
Семенова Ю. В. 163, 235
Семенякина А. И. 33
Семина И. И. 20, 21, 53, 110, 216, 216
Сергалиева М. У. 217, 217
Сергеев А. В. 193, 218
Сергеева М. С. 9, 50, 63, 100, 218
Сереброва С. Ю. 78, 219
Середенин С. Б. 41, 43, 45, 64, 68, 102, 118, 127, 162, 187, 188, 239, 240
Сидельников Н. И. 137, 186, 256
Сидельникова Г. Ф. 107
Сидехменова А. В. 12, 219
Сидоров А. В. 224
Симонова В. В. 61
Синицина О. А. 230
Синякова Н. А. 134
Сирота Н. П. 15
Сиротенко В. С. 50, 209
Ситенков А. Ю. 110
Ситенков А. Ю. 53
Сити Хамима Шейк Абдул Кадир 125
Скачилова С. Я. 179, 246
Скобцова Л. А. 219
Скрипка М. О. 160
Скурат Е. П. 127
Скурихин Е. Г. 78, 220, 220
Сливкин А. И. 36
Слободенюк Е. В. 221
Слободенюк Т. Ф. 221
Слобожанин А. А. 222
Слюсарь О. И. 193, 218
Смирнов В. В. 82
Смирнов И. В. 185
Смирнов Н. А. 222, 223, 223, 224, 224, 224, 225, 252, 253
Смирнова В. С. 63
Смирнова М. П. 97, 188, 225
Смирнова С. Л. 207, 263
Смольякова В. И. 264
Смолянкин Н. Н. 80
Смолярчук Е. А. 219
Снегин Э. А. 207
Снегирев А. В. 56
Сокова Е. А. 226

Соколов А. В. 226
Соколов А. Ю. 58, 211, 227
Соколов В. Б. 26
Соколов Н. Ю. 193, 218
Соколов О. Ю. 140
Соколова Е. В. 172
Соколова Н. А. 269
Солгалова А. С. 227
Солдатов В. О. 228
Соловьев М. А. 129
Соловьева А. П. 18
Соловьева Л. Н. 75
Соломина А. С. 228
Сомова М. Н. 24
Сорокин И. А. 134
Сорокина А. В. 11, 11, 115, 159, 160, 160, 229, 229
Сорокина Ю. А. 145
Спасов А. А. 35, 55, 99, 139, 160, 229, 274
Спешилова С. А. 230
Спирин Н. Н. 230
Стародубцева О. И. 231
Стаханова А. А. 231
Стахурлова Л. И. 81
Стаценко Л. В. 207
Сташина Е. В. 232
Стельмашук Е. В. 197
Степанов С. В. 25, 95
Степанова А. А. 223
Степанова Д. С. 232
Степанова Н. А. 105
Стовичек В. Г. 201
Столярова В. В. 233
Столярук В. Н. 43, 62, 102, 116, 127, 128, 144, 159, 162, 207, 233, 263
Стрелкова Л. Б. 137
Стрельник А. Д. 172
Сулейманова Р. Р. 234
Султангазин Г. М. 234
Султанова К. Т. 235, 278
Сура М. В. 10
Сурина Н. М. 255
Суслов Н. И. 146
Суфианов А. А. 236
Суфианова Г. З. 235, 236
Суханов И. М. 236
Суханова Ю. А. 214, 263
Сухорукова Н. А. 236
Сыромятникова Н. А. 128
Сырцова М. А. 237
Сысоев Ю. И. 237, 243
Сысолятин С. В. 146
Сычев Д. А. 98, 238, 260
Сюбаев Р. Д. 238
Сюняков Т. С. 174, 174, 239

Т

Таллерова А. В. 54, 118, 239, 240
Тарабан К. В. 59
Таран А. С. 150
Тарантул В. З. 61
Тарарина Л. А. 86
Тарасова А. П. 240
Тарасова А. Ю. 241
Тарасюк А. В. 118, 145, 208, 241
Татаринов Д. А. 110
Таштанбекова Ч. Б. 242
Телешова Е. С. 115, 157
Темиргалиева Э. М. 203
Тилекеева У. М. 13, 242
Тимофеев М. С. 129, 153
Тимохина А. С. 67, 124
Тиссен И. Ю. 139
Титов Д. С. 243
Титович И. А. 32, 243
Тихонова Н. А. 216
Тишин А. Н. 244, 244
Тишина О. М. 244, 244
Тишков С. В. 244
Ткачук В. А. 7
Токмаев А. Б. 163
Толкач П. Г. 245
Толкачев Б. Е. 190
Толмачев М. Ю. 171
Томова Т. А. 245
Торшин И. Ю. 197
Трегубов А. Л. 13
Трещалин И. Д. 212, 246
Трещалин М. И. 246
Трофимова Н. Н. 57
Трошина М. В 246
Трубникова Ж. Н. 186
Трумпе Т. Е. 256
Тур М. А. 28
Тургумбаева А. А. 202
Турилова А. И. 247
Турлаков Ю. С. 72
Турухина О. Б. 129
Туховская Е. А. 247, 248
Тюкова А. М. 68
Тюренков И. Н. 20, 69, 189, 210, 248

У

Уваров А. В. 65
Удут В. В. 94, 129, 130, 153, 179
Удут Е. В. 81, 94
Ульянина Л. Р. 88, 88
Ураков А. Л 249
Ураков А. Л. 145, 249
Уракова Н. А. 49, 249, 249
Усеинова А. Н. 212
Ускенбаев Т. 242
Усков Г. М. 50
Усов К. И. 250
Устенова Г. О. 202
Устинова М. И. 9
Ушакова Н. А. 270

Ф

Файзуллин Р. М. 202
Фархутдинова Е. Ф. 251
Фастова О. Н. 251
Фатеев В. Н. 42
Фатеев И. В. 252
Фатеева Н. Ю. 196
Фатихов И. М. 139
Федонюк В. П. 252
Федоров В. Н. 92, 252, 253, 253
Фёдоров В. Н. 224, 225
Федоров П. И. 67
Федорова А. В. 254
Федорова Е. П. 75, 78, 175, 213, 253, 266
Федорова Т. Б. 253
Федорова Ю. С. 257
Федорович С. В. 254
Федорченко В. И. 272
Федотова И. Б. 255
Федотова Л. Э. 142
Федотчева Т. А. 255
Фельдман Б. В. 10
Ферубко Е. В. 137, 186, 256
Филатова Ю. Б. 175
Филимонов А. С. 256
Филимонов Д. А. 73
Филимонова М. В. 256
Филиппова О. В. 257
Филонова М. В. 253, 257
Фисенко В. П. 266
Фокин Ю. В. 107
Фомина Т. И. 75, 78, 266
Фрог Е. С. 91, 254
Фролов К. А. 30
Фурсенко Д. В. 134
Фуфлыгина М. Н. 204, 258

Х

Хаванский А. В. 67
Хадиева Т. А. 194
Хайруллин А. Е. 91
Халилов В. Г. 11
Ханум Айдын гызы 19
Хаперсков А. В. 24
Хаптагаева М. Н. 221
Харина В. И. 258
Хаспеков Л. Г. 61
Хафизьянова Р. Х. 38, 259
Хачатурян И. В. 151, 152
Хижкин Е. А. 84
Хлебников А. И. 264
Хлёсткина М. С. 235, 236
Хлопонин Д. П. 19, 52, 112, 126, 130, 259, 260
Хлопонин П. А. 19, 112, 126, 259, 260
Хмелевская Е. С. 220
Хныченко Л. К 278
Хныченко Л. К. 183
Хоменко Т. А. 134
Хохлов А. А. 260
Хохлов А. Л. 90, 91, 201, 261, 261, 261, 262, 262, 263
Хохлов П. П. 139
Хохлова О. Н. 186
Хоцкин Н. В. 134, 134
Хухарева Д. Д. 263

Ц

Цибизова А. А. 210
Цорин И. Б. 23, 43, 62, 102, 116, 127, 128, 144, 159, 162, 207, 233, 263
Цублова Е. Г. 246
Цызман Л. Г. 262

Ч

Чагарова С. А. 151, 152
Чайка З. В. 15
Чеботарева А. А. 150
Чепелюк А. А. 115, 174

Чеперегин С. Э. 37, 212
Чернов Дж. 232
Чернов Ю. Н 24
Чернов Ю. Н. 36, 62, 81
Черных А. М. 33
Черных И. В. 167, 264, 275, 279
Чернышева Г. А. 264
Чернышова Е. Е. 63
Чернякова И. В. 119, 265
Чертовских Я. В. 221
Чеснакова Е. А. 256
Чижов П. А. 97, 188, 225
Чилова Р. А. 226
Чистяков И. Н. 164
Чистякова Е. Ю. 265
Чичкова Н. В. 266
Чувикова Е. Р. 81
Чугуев Ю. П. 272
Чудаков Д. М. 22
Чудова Н. В. 262
Чукичева И. Ю 33
Чукичева И. Ю. 12
Чурикова Е. А. 30
Чурин А. А. 75, 78, 175, 253, 257, 266

Ш

Шабалина А. А. 8
Шабанов П. Д. 36, 45, 49, 90, 139, 183, 232, 267, 278
Шабанова Н. Б. 47
Шадрин Е. Е. 121
Шайхутдинова Э. Р. 247
Шамакина И. Ю. 267
Шаманаев А. Ю. 219
Шамилова С. Г. 273
Шапкин А. Г. 235, 236
Шаповал Н. 103
Шарапов В. И. 268
Шарафутдинова Г. Н. 164
Шаронов Г. В. 22, 268
Шатунова И. В. 62
Шварц Г. Я. 268
Шведков В. В. 8
Швырева Е. А. 269
Шевцова Е. Ф. 26
Шевцова С. Г. 202
Шевченко В. П. 167, 270, 270
Шевченко К. В. 48, 167, 270, 270
Шевченко Л. И. 256
Шевченко Р. В. 32, 34, 60, 118, 143, 270
Шевчук А. С. 256
Шекунова Е. В. 39, 110, 133, 148, 271
Шестакова Н. Н. 27
Шигабудинова Л. К. 23
Шиловская Е. В. 216
Шимановский Н. Л. 232, 255, 271
Шимширт А. А. 43, 104, 121, 132, 272
Шипаева Е. В. 166, 211
Шипулин Г. А. 171
Широкова Т. И. 39
Шитов Л. Н. 263
Ших Е. В. 78
Шмалий А. В. 272
Шорманов И. С. 224
Шохонова В. А. 267
Шрам С. И. 92, 167, 173
Шредер О. В. 11, 160, 273
Штырлин Ю. Г. 148, 172
Шугаева К. Я. 273
Шумский А. Н. 208
Шур Ю. В. 165, 217
Шутова Ж. В. 100
Шушпанова Т. В. 179, 274

Щ

Щеблыкина О. В. 124
Щедрова М. Л. 211
Щепеткин И. А. 264
Щербакова Н. М. 274
Щулькин А. В. 167, 264, 275, 279
Щуровская К. В. 33, 192

Э

Эргешов А. Э. 90

Ю

Юдина Д. В. 275, 276
Южакова Д. В. 22
Юкина Г. Ю. 28
Юнина Д. В. 86
Юнцев С. В. 27, 213, 276
Юшков Г. Г. 250
Юшкова Т. А. 277

Я

Яворницкая В. А. 224
Яворский А. Н. 164
Ягубова С. С. 277
Яичков И. И. 263
Яковлев Д. С. 163, 235, 278
Яковлева Е. Е. 278
Якусевич В. В. 279
Якушев В. И. 244, 244
Якушева Е. Н. 167, 243, 264, 275, 279
Якушина Н. Д. 139
Янушко М. Г. 215
Яркова М. А. 68, 187, 280
Ярославцева Т. С. 31, 185, 280
Яроцкий С. В. 37, 74, 212, 246
Ясенявская А. Л. 165
Яснецов Вик. В. 246
Яценко А. А. 66

СОДЕРЖАНИЕ

Вступительное слово . . . 5

МАТЕРИАЛЫ. ПЛЕНАРНЫЕ ЛЕКЦИИ

Беспалов А. Ю. Фармакодинамическая толерантность как фактор, ограничивающий успех трансляционных исследований в психиатрии . . . 6

Гусев Е. И., **Мартынов М. Ю.** Нерешённые вопросы ведения больных церебральным инсультом . . . 6

Жукова Л. Г. Эволюция фармакотерапии злокачественных опухолей . . . 7

Свердлов Е. Д. Нерешаемые проблемы биологии: практические следствия для медицины . . . 7

Ткачук В. А. Фармакология регенеративных процессов . . . 7

МАТЕРИАЛЫ

Абаимов Д. А., **Пантюхова Е. Ю.**, **Шабалина А. А.**, **Костырева М. В.**, **Носкова Т. Ю.**, **Шведков В. В.** Применение авторской методики хроматомасс-спектрометрического определения 10,11-дигидро-10-гидроксикарбамазепина для решения задач терапевтического лекарственного мониторинга окскарбазепина и эсликарбазепина ацетата при индивидуализации фармакотерапии эпилепсии . . . 8

Абдуллина А. А., **Васильева Е. В.**, **Колясникова К. Н.**, **Ковалёв Г. И.** Антидепрессивноподобная активность циклопролилглицина . . . 8

Абрамова Е. В., **Курбанов Р. Д.** Внутриклеточное перераспределение сигма-1 рецепторов при эмоционально-стрессовых воздействиях и введении анксиолитика афобазола . . . 8

Абрамова М. В., **Котляров А. А.**, **Бабин В. В.**, **Попов А. П.**, **Петров С. В.**, **Аргуновская М. А.** Изменение острой токсичности новокаинамида и лидокаина при комбинировании с метаболическими препаратами . . . 9

Авдюнина Н. И., **Грушевская Л. Н.**, **Пятин Б. М.**, **Большакова Р. Ф.**, **Зайцева Н. М.**, **Устинова М. И.**, **Гаевая Л. М.**, **Сергеева М. С.**, **Воронина Т. А.**, **Байбурский Ф. С.** Синтез и фармакологическая активность 2-адамантиламинокарбоновых кислот и их производных . . . 9

Авксентьева М. В., **Сура М. В.** Перечни лекарственных препаратов. Ожидаемые изменения в правила формирования . . . 10

Ажикова А. К., **Фельдман Б. В.**, **Пустохайлов И. В.**, **Самотруева М. А.** Морфологические особенности кожи при экспериментальной ожоговой травме и в условиях коррекции фитопрепаратами . . . 10

Алексеева С. В., **Мирошкина И. А.**, **Волкова А. В.**, **Забродина В. В.**, **Сорокина А. В.** Исследование острой токсичности препарата ГСБ-106 . . . 11

Алексеева С. В., **Мирошкина И. А.**, **Волкова А. В.**, **Шредер О. В.**, **Захаров А. Д.**, **Алексеев И. В.**, **Качалов К. С.**, **Сорокина А. В.** Исследование хронической токсичности препарата ГСБ-106 . . . 11

Алиев А. Н., **Ахундов Р. А.**, **Халилов В. Г. Искендерова З. Ш.** Изменение биопотенциальной энергии в различных органах и их значение для профилактики и лечения . . . 11

Алиев О. И., **Сидехменова А. В.**, **Попова Е. В.**, **Острикова О. И.**, **Кучин А. В.**, **Чукичева И. Ю.**, **Плотников М. Б.** Фармакологическая активность средств на основе полусинтетических терпенофенолов и водорастворимых биополимеров . . . 12

Аликина Н. А. Наиболее эффективная комбинация антиконвульсанта и ноотропа . . . 12

Аликина Н. А., **Трегубов А. Л.** Комбинированное применение антиконвульсантов и антидепрессантов . . . 13

Алтынбеков О. М., **Андреева А. В.**, **Николаева О. Н.** Влияние иммуностимуляторов на основе рекомбинантного интерферона на динамику сывороточных иммуноглобулинов . . . 13

Амиркулова М. К., **Сейталиева А. М.**, **Сатбаева Э. М.**, **Тилекеева У. М.** Перспективы создания новых малотоксичных местноанестезирующих средств . . . 13

Андреева А. В. Иммуностимулирующая активность рекомбинантного интерлейкина-2 . . . 14

Андреева Л. А., **Нагаев И. Ю.**, **Вьюнова Т. В.**, **Мясоедов Н. Ф.** Синтез и структурно-функциональные исследования пептидов . . . 14

Андяржанова Э. А., **Кудрин В. С.**, **Ковалев Г. И.**, **Вотьяк К. Т.** Кортикостерон, норадреналин и эндоканнабиноиды: волк, коза и капуста проблемы фармакологической патогенетической терапии острого стресса . . . 15

Анисина Е. А., **Сирота Н. П.**, **Чайка З. В.**, **Жанатаев А. К.**, **Дурнев А. Д.** Зависимость результатов метода ДНК-комет от используемого программного обеспечения анализа изображений . . . 15

Антипова Т. А., **Николаев С. В.**, **Ревищин А. В.**, **Савченко Е. А.**, **Павлова Г. В. Гудашева Т. А.** Оценка дифференцировочной активности димерных дипептидных миметиков 1-й и 4-й петли фактора роста нервов на культуре клеток феохромоцитомы крысы линии PC12 . . . 15

Антипова Т. А., **Круглов С. В.**, **Надорова А. В.**, **Колик Л. Г.** Пептидный анксиолитик селанк препятствует этанол-индуцированному повышению BDNF в префронтальной коре и гиппокампе крыс в условиях алкогольной абстиненции . . . 16

Антипова Т. А., **Николаев С. В.**, **Пекельдина Е. С.**, **Крыжановский С. А.** Исследование антиапоптотических свойств агониста TrkA-рецептора ГК-2 на модели оксидативного стресса в культуре клеток сосудистого эндотелия человека (HUVEC) . . . 17

Арушанян Э. Б., **Бейер Э. В.**, **Каминская О. В.** Хронобиологические доказательства анксиолитического действия мелатонина . . . 17

Арушанян Э. Б., **Семенов С. В.**, **Боташева В. С.** Влияние целекоксиба, мелатонина и их сочетания на морфологические и гематологические показатели воспалительного процесса при формалиновом артрите . . . 17

Архипов В. В. Анализ клинического случая возникновения нейролептического синдрома при применении препарата галоперидол . . . 18

Архипов В. В., **Соловьева А. П.** Анализ опыта применения различных оценочных инструментов, позволяющих судить об эффективности и безопасности препаратов БТА при лечении синдрома спастичности у детей . . . 18

Архипова Т. В., **Кива А. А.**, **Кротова Ю. Н.**, **Хлопонин Д. П.**, **Хлопонин П. А.** Анализ отдаленных морфологических проявлений структурного ремоделирования миокарда при доксорубицин-индуцированной регенераторно-пластической сердечной недостаточности . . . 19

Ахундов Р. А., **Абдулкеримова Ф. Д.**, **Ханум Айдын гызы**, **Гулиева С. Т.** Коррекция воспроизведенного острого гепатита оригинальным фитокомплексом на основе флоры Азербайджана . . . 19

Багметова В. В., **Тюренков И. Н.**, **Малюженко И. В.**, **Ганзикова Н. С.** Нейропротекторные эффекты нейроглутама при повреждении мозга, вызванном хронической алкогольной интоксикацией . . . 20

Байчурина А. З., **Семина И. И.**, **Гараев Р. С.** К вопросу о механизмах реализации антидепрессивного действия тетрамезина в эксперименте . . . 20

Байчурина А. З., **Семина И. И.**, **Овчинникова А. Г.**, **Садыкова Р. Г.**, **Виноградова Э. Ю.**, **Исаева Д. Н.** Психотропные эффекты некоторых производных алкосикарбонилалкилдиазиридинов . . . 21

Бакулин Д. А., **Волотова Е. В.**, **Куркин Д. В.** Мефаргин — новый представитель эндотелиопротекторов . . . 21

Бакуринских А. А., **Ларионов Л. П.** Общая характеристика некоторых свойств фармакологически активной композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля . . . 22

Барбашова Л. Н., **Южакова Д. В.**, **Клементьева Н. В.**, **Жигалова Е. А.**, **Шаронов Г. В.**, **Загайнова Е. В.**, **Чудаков Д. М.** Изучение механизма противоопухолевого иммунитета, индуцируемого анти-CTLA-4 терапией, на модели меланомы B16 у FoxP3EGFP трансгенных мышей . . . 22

Барчуков В. В., **Цорин И. Б.**, **Вититнова М. Б.**, **Шигабудинова Л. К.**, **Крыжановский С. А.** Изучение противоишемической активности представителя ряда α,ω-диарилметильных производных бис-(ω-аминоалкил)аминов — соединения АЛМ-802 на модели острой эндокардиальной ишемии миокарда у крыс с эндотелиальной дисфункцией . . . 23

Барчуков В. Г. Фармакологическая регуляция физиологических реакций организма на воздействие высокой температуры и влажности окружающей среды . . . 23

Барышева В. О., **Кетова Г. Г.** Оценка знаний практических врачей в области фармакогенетики . . . 24

Батищева Г. А., **Габбасова Н. В.**, **Гончарова Н. Ю.**, **Хаперсков А. В.**, **Батищев С. А.** Фармакоэкономическое обоснование стартовой эмпирической антибактериальной терапии в урологии . . . 24

Батищева Г. А., **Чернов Ю. Н**, **Перова Н. Н.**, **Сомова М. Н.**, **Музалевская Е. Н.**, **Плохотнюк Н. И.** Структура неблагоприятных побочных реакций при комплексной противотуберкулезной химиотерапии . . . 24

Батоцыренова Е. Г., **Краснов К. А.**, **Кострова Т. А.**, **Жиляева Е. Х.**, **Кашуро В. А.**, **Степанов С. В.** Фармакотерапия нарушений энергетического обмена и антиоксидантной системы при десинхронозе . . . 25

Батурин В. А., **Селимов М. А.**, **Болатчиев А. Д.**, **Садовой В. В.** Сравнительная оценка влияния цефотаксима и α-дефензина-1 (HNP-1) на морфологические характеристики *Staphylococcus aureus* при атомно-силовой микроскопии . . . 25

Бачурин С. О., **Шевцова Е. Ф.**, **Махаева Г. Ф.**, **Соколов В. Б.** Полифармакофорные препараты для лечения нейродегенеративных заболеваний (деменции и бокового амиотрофического склероза) . . . 26

Башарин В. А., **Антушевич А. Е.**, **Рейнюк В. Л.**, **Бугаев П. А.** Эффективность комбинации моликсана с пиридоксина гидрохлоридом при остром отравлении 1,1-диметилгидразином . . . 26

Белинская Д. А., **Барыгин О. И.**, **Шестакова Н. Н.** Молекулярный механизм взаимодействия антидепрессантов, антиконвульсантов и антипсихотиков с NMDA-рецептором как с мишенью их противоболевой эффективности . . . 27

Белозерцев Ю. А., **Юнцев С. В.**, **Белозерцев Ф. Ю.**, **Сафронова Е. С.** Терапевтические возможности мелаксена с фитоэкстрактами при инсомнических расстройствах . . . 27

Белозерцева И. В., **Драволина О. А.**, **Кривов В. О.**, **Тур М. А.**, **Юкина Г. Ю.**, **Полушин А. Ю.**, **Полушин Ю. С.** Моделирование послеоперационной когнитивной дисфункции у крыс . . . 28

Белых М. А., **Оковитый С. В.** Оценка эффективности нового производного малоновой кислоты в качестве антистеатозного средства при высокожировой диете у мышей . . . 28

Белякова А. Г., **Сапегин И. Д.**, **Иванцова Н. Л.**, **Дмитриевская М. И.** Влияние апротинина на напряжение кислорода и обмен веществ в головном мозге в условиях общей широкополосной вибрации . . . 29

Бердникова Т. И., **Замощина Т. А.**, **Решетов Я. Е.**, **Краснов Е. А.**, **Дорошенко О. С.** Поиск лекарственных растений с хронофармакологической активностью . . . 29

Бережнова Т. А., **Преображенская Н. С.**, **Чурикова Е. А.**, **Полетаева Ю. Г.**, **Маяцкая Е. С.** Востребованность экстемпоральных лекарственных форм медицинскими учреждениями г. Воронежа . . . 30

Бибик Е. Ю., **Еремин А. В.**, **Деменко А. В.**, **Бибик И. В.**, **Фролов К. А.**, **Кривоколыско С. Г.** Изучение влияния производных тиадиазина на показатели крови крыс . . . 30

Блохина Е. А., **Крупицкий Е. М.**, **Звартау Э. Э.**, **Вербицкая Е. В.**, **Ярославцева Т. С.**, **Ветрова М. В.**, **Бушара Н. М.**, **Палаткин В. Я.** Ангедония, депрессия, тревога и влечение к употреблению опиоидов у пациентов с опиатной зависимостью при лечении налтрексоном . . . 31

Богачёва Т. Е. Эффективность витаминно-минерального комплекса магния лактата и пиридоксина при отклонениях элементного гомеостаза у молодых людей . . . 31

Бойко С. С., **Жердев В. П.**, **Шевченко Р. В.** Фармакокинетика и проницаемость гемато-энцефалического барьера для новых нейротропных пептидных лекарственных препаратов . . . 32

Болотова В. Ц., **Титович И. А.** Влияние производного диэтиламиноэтанола на поведение мышей при длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии . . . 32

Бонцевич Р. А., **Щуровская К. В.**, **Лысенко А. В.**, **Черных А. М.**, **Семенякина А. И.** Оценка отношения студентов-медиков старших курсов к применению пневмококковой конъюгированной вакцины . . . 33

Борисов А. В. Влияние фенибута на фагоцитарную активность нейтрофилов животных, подвергшихся хроническому стрессорному воздействию . . . 33

Боровская Т. Г., **Камалова С. И.**, **Кучин А. В.**, **Чукичева И. Ю**, **Машанова В. А.** Поиск антиоксидантов избирательного действия в экспериментальной модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы . . . 33

Бочков П. О., **Шевченко Р. В.**, **Бойко С. С.**, **Раскин С. Ю.**, **Новицкий А. А.**, **Жердев В. П.** Фармакокинетические исследования при разработке новых лекарственных препаратов и оптимизации их лекарственных форм . . . 34

Бригадирова А. А., **Бабков Д. А. Жуковская О. Н.**, **Морковник А. С.** Антидиабетическая активность гидробромидов 1-диалкиламиноалкил-3-бифенил-2-иминобензимидазолина . . . 34

Бугаева Л. И., **Спасов А. А.**, **Лебедева С. А.**, **Кузубова Е. А.**, **Денисова Т. Д.**, **Коржова Т. М.**, **Гетманенко А. Ю.**, **Мальцев М. В.**, **Лаврова Е. Б.** Оценка репродуктивной токсичности магневитола . . . 35

Буева В. В., **Блынская Е. В.**, **Алексеев К. В.** Изучение физико-химических и технологических характеристик фармацевтической субстанции ГСБ-106 с антидепрессивной активностью . . . 35

Бузлама А. В., **Гудкова А. А.**, **Добрина Ю. В.**, **Сливкин А. И.**, **Чернов Ю. Н.** Оценка содержания схизандрина а и адаптогенная активность спиртовых извлечений из плодов и листьев лимонника китайского . . . 36

Буйнов Л. Г., **Бузник Г. В.**, **Шабанов П. Д.** Повышение статокинетической устойчивости человека методом электротранквилизации ЦНС в сочетании с кортексином . . . 36

Булушова Н. В., **Чеперегин С. Э.**, **Рябиченко В. В.**, **Жученко М. А.**, **Котлова Е. К.**, **Санникова Е. П.**, **Залунин И. А.**, **Яроцкий С. В.**, **Козлов Д. Г.**, **Ржевский Д. И.**, **Мурашев А. Н.** Доклинические исследования лекарственного средства пролонгированного действия на основе рекомбинантного аналога интерферона альфа для лечения вирусных заболеваний . . . 37

Бульон В. В., **Селина Е. Н.**, **Кузнецова Н. Н.** Таурепар и церебролизин в терапии компрессионной травмы спинного мозга в эксперименте . . . 37

Бурда С. Ю., **Сарычева М. В.**, **Анпилова А. Э.**, **Бурда Ю. Е.**, **Надеждин С. В.**, **Покровский М. В. Куликовский В. Ф.** Разработка модели псориаза у крыс линии Wistar . . . 38

Бурыкин И. М., **Хафизьянова Р. Х.**, **Алеева Г. Н.** Перспективы развития фармакоэпидемиологии на основе использования методов анализа больших данных (BIG DATA) . . . 38

Бычичко Д. Ю., **Лемперт А. Р.**, **Кабак В. А.**, **Логвинова Ю. С.**, **Неведрова О. Е.**, **Голубев Е. М.**, **Широкова Т. И.**, **Малыхина Л. С.**, **Миронов М. С.**, **Белозерская Г. Г.** Разработка новых гемостатических композиций для локальной остановки кровотечений . . . 39

Вавилова В. А., **Шекунова Е. В.**, **Кашкин В. А.**, **Макарова М. Н.**, **Макаров В. Г.** Фармакологическая безопасность лекарственных средств: оценка фототоксических эффектов *in vivo* . . . 39

Вайман Ю. Ю. Экспериментальное обоснование фармакологической профилактики цереброваскулярных нарушений в условиях моделирования общей широкополосной вибрации с помощью донепезила и бетагистина. . . . 40

Василенко Е. А., **Кувалдина К. А.**, **Горшкова Е. Н.**, **Мохонов В. В.**, **Недоспасов С. А.**, **Астраханцева И. В.** Изучение влияния архитектуры биспецифических блокаторов TNF на их функциональную активность. . . . 40

Васильева Е. В., **Абдуллина А. А.**, **Колясникова К. Н.**, **Салимов Р. М.**, **Ковалёв Г. И.** Влияние аналогов циклопролилглицина на поведение мышей Balb/c в тестах «Вынужденное плавание» и «Закрытый крестообразный лабиринт» . . 41

Вахитова Ю. В., **Зайнуллина Л. Ф.**, **Островская Р. У.**, **Гудашева Т. А.**, **Середенин С. Б.** Фармакологическая регуляция транскрипционных факторов . . . 41

Венгеровский А. И., **Кайдаш О. А.**, **Иванов В. В.**, **Адекенов С. М.** Гиполипидемическое действие лекарственных растений . . . 42

Ветряков О. В., **Быков В. Н.**, **Фатеев В. Н.**, **Егорова Н. А.** Экспериментальное изучение влияния ацетазоламида в дозах 20, 40 и 80 мг/кг на физическую работоспособность и устойчивость крыс к острой гипобарической гипоксии . . . 42

Вититнова М. Б., **Кожевникова Л. М.**, **Цорин И. Б.**, **Ионова Е. О.**, **Столярук В. Н.**,**Мирошкина И. А.**, **Крыжановский С. А.**, **Середенин С. Б.** Изучение механизмов кардиопротективного действия агониста σ_1-рецепторов анксиолитика афобазола . . . 43

Волкова А. А., **Поварнина П. Ю.** Изучение терапевтического окна нейропротекторного действия ГК-2 на модели окклюзии среднемозговой артерии у крыс . . . 43

Волкова А. В., **Шимширт А. А.**, **Королев А. О.** Влияние анксиолитиков на тревожные реакции, обусловленные блокадой гамка-рецепторов, у крыс вистар и мышей инбредных линий BALB/c и C57BL/6. . . . 43

Волотова Е. В. Эндотелиальная дисфункция при нарушениях мозгового кровообращения и пути фармакологической коррекции . . . 44

Волчегорский И. А., **Мирошниченко И. Ю.**, **Рассохина Л. М.** Антидепрессивный потенциал отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты. . . . 44

Воробьева В. В., **Шабанов П. Д.** Моделирование вибрационно-опосредованной гипоксии тканей печени и почки кролика 45

Воронин М. В., **Абрамова Е. В.**, **Кадников И. А.**, **Середенин С. Б.** Цитопротекторные эффекты, опосредованные sigma-1 и МТЗ рецепторами . . . 45

Воронина Т. А., **Литвинова С. А.**, **Неробкова Л. Н.**, **Ковалев И. Г.**, **Гайдуков И. О.**, **Авакян Г. Г.**, **Жмуренко Л. А.**, **Мокров Г. В.** Ориентированный поиск противоэпилептических препаратов. Производные бензоилпиридина и фенилпирролидона — новые классы соединений с противосудорожной активностью . . . 46

Воронков А. В., **Мамлеев А. В.** Ингибиторы протеинкиназы С — потенциально новый класс для коррекции эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях . . . 46

Воронков А. В., **Шабанова Н. Б.** Влияние новых производных пиримидин-4(1Н)-она на неврологический дефицит крыс в условиях ишемии головного мозга . . . 47

Воропаев Н. В. Клинико-фармакологические аспекты производства лекарственных средств . . . 47

Воскресенская О. Г., **Белякова А. С.**, **Селезнева А. А.**, **Голубович В. П.**, **Каменский А. А.** Влияние интраназального введения двух компонентной смеси тетрапептидов — аналогов АВП(6-9) на поведение белых крыс . . . 47

Вьюнова Т. В., **Андреева Л. А.**, **Шевченко К. В.**, **Мясоедов Н. Ф.** Молекулярные основы механизма анксиолитического действия селанка . . . 48

Гаврилов Н. А., **Зеленер А. О.**, **Байрамов А. А.**, **Дробленков А. В.**, **Шабанов П. Д.** Гипогликемический и кардиопротективный эффекты таукардина в модели сахарного диабета II типа . . . 49

Гадельшина А. А., **Уракова Н. А.** Разработка нового косметического средства — «Отбеливающий разрыхлитель сгустков крови». . . . 49

Гаевая Л. М., **Грушевская Л. Н.**, **Сергеева М. С.**, **Дуденкова М. Е.**, **Авдюнна Н. И.**, **Пятин Б. М.** Разработка методики определения показателя «Растворение» для таблеток нового соединения с анксиолитической активностью ГМЛ-1 . . 50

Гайдуков И. О., **Литвинова С. А.**, **Воронина Т. А**, **Неробкова Л. Н.**, **Жмуренко Л. А.**, **Мокров Г. В.** Анализ зависимости между химическим строением и противосудорожной активностью в ряду производных 3- и 4-бензоилпиридина . . 50

Гайдукова К. А., **Сиротенко В. С.**, **Усков Г. М.** Антиагрегантная и антитромботическая активность производных бензимидазола, имеющих в своей структуре экранированный фенольный заместитель . . . 50

Галенко-Ярошевский П. А., **Богус С. К.** Поиск и разработка антиаритмика III класса, обладающего положительными плейотропными свойствами, среди новых производных индола . . . 51

Ганзикова Н. С., **Малюженко И. В.**, **Багметова В. В.** Влияние цитрокарда на тревожность, болевую чувствительность и моторные нарушения у животных, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации . . . 51

Ганцгорн Е. В., **Хлопонин Д. П.**, **Макляков Ю. С.**, **Куделина О. М.**, **Сафроненко А. В.** Применение количественной фармако-ЭЭГ для оценки эффективности нейропротекторных лекарственных средств . . . 52

Ганьшина Т. С., **Масленников Д. В.**, **Курза Е. В.** Цереброваскулярные эффекты агониста и антагониста глутаматных рецепторов . . . 52

Гараев Р. С., **Кашапов Л. Р.**, **Ситенков А. Ю.**, **Валеева И. Х.**, **Семина И. И.** Взаимоотношение димефосфона с противотуберкулезным препаратом изониазидом . . . 53

Гараева А. Ф., **Зиганшина Л. Е.** Сравнение регуляторных показателей двух классов лекарств: ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II . . . 53

Гарибова Т. Л., **Котельникова С. О.**, **Крайнева В. А.**, **Таллерова А. В.**, **Вальдман Е. А.** ГСБ-106 — дипептидная молекула, обладающая антидепрессивным действием . . . 54

Геращенко А. Д Влияние извлечения из кампсиса укореняющегося (campsis radicans) на некоторые виды гипоксии . . . 54

Гетманенко А. Ю., **Спасов А. А.**, **Бугаева Л. И.**, **Лебедева С. А.**, **Коржова Т. М.**, **Кузубова Е. А.**, **Мальцев М. В.** Эффективность коррекции стандартизированным раствором бишофита состояния сперматогенеза у крыс-самцов с экспериментальной гипомагнезиемией . . . 55

Гладких В. Д., **Козлов С. В.** К вопросу разработки инновационных радиозащитных лекарственных средств на основе метаболитов стероидных гормонов . . . 55

Глазова Н. Ю., **Манченко Д. М.**, **Груздев Г. А.**, **Воронина Я. А.**, **Левицкая Н. Г.**, **Андреева Л. А.**, **Мясоедов Н. Ф.** Влияние пренатального введения флувоксамина на способность к обучению и болевую чувствительность потомства белых крыс . . . 56

Гоголева И. В., **Громова О. А.**, **Снегирев А. В.** Нейропротективное и антиоксидантное действие цитрата лития . . . 56

Гоголь Е. С., **Костыро Я. А.**, **Даваа В. В.**, **Трофимова Н. Н.**, **Лепехова С. А.** Экспериментальная оценка влияния оригинальной фармацевтической композиции на основе лиственничного воска на процессы перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов при термическом ожоге . . . 57

Головина Е. Л. Эффекты совместного применения эплира и полифепана при экспериментальном токсическом гепатите . 57

Гончарова Е. В., **Опарина Ю. В.**, **Богомольный М. П.**, **Портнягин И. В.**, **Соколов А. Ю. Пчелинцев**, **М. В. Афанасьев Б. В.** Обезболивание детей и подростков с мукозитом желудочно-кишечного тракта по методике анальгезии, контролируемой пациентом . . . 58

Горбатова Д. М., **Жанатаев А. К.**, **Немова Е. П.**, **Дурнев А. Д.** Антигенотоксический эффект афобазола в эмбриональных и плацентарных клетках крыс, подвергнутых принудительной экспозиции торфяным дымом . . . 58

Горбунов А. А., **Ганьшина Т. С.**, **Курдюмов И. Н.**, **Наплёкова П. Л.**, **Косточка Л. М.** Противомигреневые и анксиолитические свойства нового производного бензогидразидтропана . . . 59

Горбунова Ю. В. Антидепрессантные свойства производных α-х4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]карбоновых кислот . . . 59

Горелов П. И., **Тарабан К. В.**, **Сазонова Н. М.** Отсутствие диабетогенного побочного эффекта у атипичного нейролептика дилепта и его основного метаболита (экспериментальное изучение) . . . 59

Гороховский В. С. Состояние резистентности к антимикробным препаратам в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного хирургического стационара . . . 60

Грибакина О. Г., **Бочков П. О.**, **Шевченко Р. В.**, **Жердев В. П.** Валидация методики количественного определения соединения ГСБ-106 в плазме крови крыс с использованием ВЭЖХ/МС . . . 60

Грибовская И. А. Алгоритм индивидуализированного подхода к фармакотерапии гиперлипидемии у больных ИБС в условиях сочетанной патологии . . . 61

Гривенников И. А., **Новосадова Е. В.**, **Мануилова Е. С.**, **Арсеньева Е. Л.**, **Антонов С. А.**, **Симонова В. В.**, **Хаспеков Л. Г.**, **Лебедева О. С.**, **Лагарькова М. А.**, **Иллариошкин С. Н.**, **Мясоедов Н. Ф.**, **Тарантул В. З.** Современные подходы к поиску соединений с нейропротекторной активностью . . . 61

Григоркевич О. С., **Мокров Г. В.**, **Дябина А. С.**, **Столярук В. Н.**, **Цорин И. Б.**, **Ионова Е. О.**, **Крыжановский С. А.**, **Гудашева Т. А.** Дизайн и синтез нового ингибитора матриксной металлопротеиназы-9 типа . . . 62

Гриднев Н. С., **Батищева Г. А.**, **Чернов Ю. Н.**, **Гончарова Н. Ю.**, **Шатунова И. В.** Влияние мексидола на микроциркуляторное русло и вегетативную регуляцию у больных бронхиальной астмой . . . 62

Громова Л. Е., **Чернышова Е. Е.**, **Смирнова В. С.** Опыт применения фитопрепарата в поддержании микробиоты при заболеваниях пародонта . . . 63

Грушевская Л. Н., **Сергеева М. С.**, **Гаевая Л. М.**, **Илларионов А. А.**, **Пятин Б. М.** Определение родственных примесей в субстанции дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 . . . 63

Губарева В. О., **Пересыпкина А. А.** Коррекция ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу миноксидилом на крысах Wistar . . . 64

Гудашева Т. А., **Середенин С. Б.** Избирательная активация систем трансдукции сигнала, сопряженных с тирозинкиназными рецепторами . . . 64

Гулевская О. Н., **Уваров А. В.** Дерматопротекторная активность сочетания мафусола с рексодом в условиях нормо- и гипергликемии, вызванной аллоксановым сахарным диабетом, осложненным экзогенной гиперхолестеринемией 65

Гульнева М. Ю., **Носков С. М.**, **Малафеева Э. В.** Особенности микробиоценоза организма больных остеоартритом при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. 65

Гуреева А. А., **Кельдибеков М. Ю.**, **Яценко А. А.** Взаимозаменяемость БАДов и лекарственных средств, содержащих аскорбиновую кислоту 66

Гурова Н. А., **Озеров А. А.**, **Гурова В. В.** Поиск и изучение ингибиторов Na^+/H^+ обменника среди производных хиназолина, содержащих свободную гуанидиновую группу 66

Гуськова Т. А. К вопросу о безопасности первой фазы клинических исследований инновационных лекарственных средств 66

Давыдова В. В., **Марьясов М. А.**, **Илларионова Е. С.**, **Еремкин А. В.**, **Федоров П. И.**, **Насакин О. Е.** Цитостатики на цианосубстанциях 67

Даниленко Л. М., **Тимохина А. С.**, **Хаванский А. В.**, **Даниленко А. П.**, **Котельникова А. С.** Производные 5-гидроксиникотиновой кислоты: новые соединения с кардиопротекторным действием 67

Даугель-Дауге Н. О., **Тюкова А. М.**, **Жанатаев А. К.**, **Дурнев А. Д.** Органо- и тканеспецифичность антигенотоксических эффектов афобазола, бетаина и бетулина 68

Деева О. А., **Левицкая Е. С.**, **Поварнина П. Ю.**, **Яркова М. А.**, **Гудашева Т. А.**, **Середенин С. Б.** Дипептидные лиганды TSPO: дизайн, синтез и фармакологическая активность. 68

Денисова Т. Д., **Мазанова Ю. А.**, **Кузубова Е. А.**, **Мальцев М. В.**, **Мелихова Н. В.**, **Бугаева Л. И.**, **Тюренков И. Н.** Влияние нейроглутама на процессы репродукции крыс 69

Джафаров М. Х., **Мирзаева К. М.**, **Василевич Ф. И.**, **Мирзаев М. Н.** Основные фармако-токсикологические свойства противопаразитарного препарата Гемакс-1. 69

Дмитриев А. И. Лечение пациентов с артериальной гипертензией с использованием терапевтического лекарственного мониторинга 69

Дмитриевская М. И. Кардонат как средство метаболической терапии у экспериментальных животных с моделированной бронхиальной астмой 70

Добринская М. Н., **Ларионов Л. П.** Оценка прочности костной ткани лабораторных животных после применения нанодисперсных допированных карбонат-фосфатов кальция 70

Довбнюк К. О., **Гедзун В. Р.**, **Сарычева Н. Ю.**, **Дубынин В. А.** Исследование корректирующих эффектов окситоцина на поведение детенышей белых крыс, подвергшихся хроническому постнатальному введению вальпроевой кислоты. . . 71

Дорошенко Е. О., **Калинкина М. А.** Изучение сорбированных препаратов-пробиотиков по их способности снижать токсичность нестероидных противовоспалительных препаратов. 71

Драволина О. А., **Беспалов А. Ю.**, **Звартау Э. Э.** Антиаддиктивные свойства антагонистов 5-HT6 рецепторов: конкурентный режим выбора никотина или пищевого подкрепления 72

Драчев И. С., **Быков В. Н.**, **Турлаков Ю. С.** Выбор оптимальных доз препаратов для профилактики и лечения раннего постлучевого диспепсического синдрома 72

Дружиловский Д. С., **Рудик А. В.**, **Филимонов Д. А.**, **Глориозова Т. А.**, **Лагунин А. А.**, **Дмитриев А. В.**, **Погодин П. В.**, **Иванов С. М.**, **Поройков В. В.** Компьютерная платформа Way2Drug: от оценки биологической активности фармакологических веществ к репозиционированию лекарств. 73

Дубищев А. В., **Зайцева Е. Н.**, **Додонова Н. А.**, **Мунина И. И.**, **Савирова Т. Ю.**, **Меньших Л. Е.** Исследование механизма диуретического действия гуминовых кислот 73

Дубищев А. В., **Мунина И. И.**, **Додонова Н. А**, **Зайцева Е. Н.**, **Самокрутова О. В.**, **Сафирова Т. Ю.** нефропротекторное действие вобэнзима 74

Дубовская С. И., **Воюшина Т. Л.**, **Андрюшкова Ю. А.**, **Калинкина М. А.**, **Яроцкий С. В.** Изучение фармакологических и токсикологических свойств нового антифибринолитического препарата для местного применения на основе синтетического трипептида 74

Дубская Т. Ю., **Ермолаева Л. А.**, **Федорова Е. П.**, **Ветошкина Т. В.**, **Фомина Т. И.**, **Мадонов П. Г.**, **Чурин А. А.** Исследование гепатопротективного действия иммобилизированного г-КСФ после воздействия цитостатиков различных групп 75

Дубынин В. А., **Соловьева Л. Н.**, **Сарычева Н. Ю.** Поведенческие эффекты хронически вводимого детенышам белых крыс энкефалино-подобного фрагмента глютена. 75

Дурнев А. Д. Лекарственная токсикология и доклиническая оценка безопасности лекарств 76

Дьяченко И. А., **Мурашев А. Н.** Исследование анальгетической активности новых рекомбинантных модуляторов TRPV1 рецепторов в тесте термической боли. 76

Дьяченко С. В., **Адаев А. М.**,, **Журавлев Я. А. Бобровникова М. Ю.** Динамика резистентности микроорганизмов, выделенных из раневого отделяемого к антимикробным препаратам. 77

Елисеева Н. В.,,**Гречко О. Ю. Литвинов Р. А.**, **Анисимова В. А.** Разработка нового оригинального анальгетика с каппа-опиоидным механизмом действия на основе производного бензимидазола 77

Ерёменко Н. Н., **Ших Е. В.**, **Сереброва С. Ю.**, **Горячев Д. В.** Методологические подходы к фармакокинетическим исследованиям веществ эндогенного происхождения 78

Ермолаева Л. А., **Фомина Т. И.**, **Дубская Т. Ю.**, **Ветошкина Т. В.**, **Федорова Е. П.**, **Ламзина Т. Ю.**, **Неупокоева О. В.**, **Скурихин Е. Г.**, **Крупин В. А.**, **Пан Э. С.**, **Ермакова Н. Н.**, **Мадонов П. Г**, **Чурин А. А.** Оценка безопасности и специфической активности готовой лекарственной формы на основе полаксамер-гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминидазы 78

Жанатаев А. К., **Дурнев А. Д.** Генетическая токсикология лекарственных средств. 79

Жариков А. Ю. О разработке нового лекарственного средства для лечения мочекаменной болезни 79

Жаркова Л. П. Современные подходы к выбору антимикробной терапии бактериальных инфекций респираторного тракта у детей 79

Жаркова Л. П., **Смолянкин Н. Н.**, **Грекова А. И.** Параметры фармакодинамической активности антимикробных препаратов, используемых в терапии сальмонеллезов у детей . . . 80

Жданов В. В., **Зюзьков Г. Н.**, **Мирошниченко Л. А.**, **Удут Е. В.** Внутриклеточные сигнальные молекулы как мишени для гемостимуляторов . . . 81

Жданова О. А., **Гребенникова И. В.**, **Чернов Ю. Н.**, **Стахурлова Л. И.**, **Гурович О. В.**, **Чувикова Е. Р.** Антибиотикорезистентность микроорганизмов у детей с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей . . . 81

Жданович И. В. Изучение влияния комплексной иммуномодулирующей терапии на морфофункциональные показатели мейбомиевых желез пациентов при синдроме «сухого глаза» . . . 81

Жердев В. П., **Смирнов В. В.**, **Колыванов Г. Б.**, **Литвин А. А.**, **Грибакина О. Г.** *In vivo* оценка изменений активности изоформ цитохрома P450 под влиянием лекарственных средств в эксперименте и клинике (фармакокинетические исследования) . . . 82

Жидоморов Н. Ю., **Горбунов С. С.** Разработка обучающе-контролирующей программы — конструктора механизмов действий лекарств . . . 82

Жиляева Е. Х., **Батоцыренова Е. Г.**, **Кострова Т. А.**, **Кашуро В. А.** Фармакологическая модуляция уровня катехоламинов при десинхронозе . . . 83

Жмуренко Л. А., **Кудряшов Н. В.**, **Калинина Т. С.**, **Воронина Т. А.** Синтез и новые анксиолитические свойства производного пиразоло[c]пиридина ГИЖ-72 . . . 83

Жук И. Е., **Кривых М. А.** Актуальные вопросы фармацевтической разработки лекарственных препаратов интерферона альфа-2b . . . 83

Жукова О. В., **Виноградова И. А.**, **Обухова Е. С.**, **Хижкин Е. А.**, **Илюха В. А.** Влияние фармакологической блокады мелатониновых рецепторов на овуляторную функцию самок крыс в условиях световой депривации . . . 84

Журавлева М. В., **Крысанова В. С.** Оценка безопасности лекарственной терапии пациентов с ожирением и избыточной массой тела с применением фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического подходов . . . 84

Журавлева М. В., **Прокофьев А. Б.** Взаимозаменяемость НПВП с позиции клинической фармакологии . . . 85

Забокрицкий Н. А. Принципиальные направления научных исследований по обоснованию и разработке новых иммунобиологических препаратов . . . 85

Заборовский А. В., **Гуревич К. Г.**, **Пятаев Н. А.**, **Кокорев А. В.**, **Лобанова Е. Г.**, **Юнина Д. В.**, **Тарарина Л. А.**, **Дадаева И. М.**, **Муляр А. Г.** Исследование острой токсичности конъюгатов проспидина и доксорубицина с фосфатом декстрана . . . 86

Зайцева Е. Н., **Дубищев А. В.**, **Додонова Н. А.**, **Горай Е. А.**, **Морозова С. И.** Анализ механизма диуретического действия производных имидазола . . . 86

Зайцева Е. Н., **Авраменко Н. О.**, **Базитова А. А.** Анализ влияния марганцевых и цинковых производных гумусовых кислот на экскреторную функцию почек . . . 87

Зайцева Е. Н., **Дубищев А. В.** Новый подход к фармакотерапии почечной недостаточности в сочетании с гравитационной терапией . . . 87

Залялютдинова Л. Н., **Ульянина Л. Р.**, **Гараев Р. С.** Противовоспалительные и антиревматоидные свойства комплекса метионина с литием в эксперименте . . . 88

Залялютдинова Л. Н., **Гайнетдинова А. Н.**, **Абдулганиева Д. И.**, **Ульянина Л. Р.** Противотревожное и антидепрессивное действие тиоктовой кислоты у пациентов с ревматоидным артритом . . . 88

Замощина Т. А., **Гостюхина А. А.**, **Зайцев К. В.**, **Дель О. А.**, **Светлик М. В.**, **Жукова О. Б.** Экспериментальное обоснование фармакологического сопровождения адаптивных процессов организма при десинхронозах . . . 89

Замыцкий Я. М., **Гудырев О. С.**, **Покровский М. В.** Оценка изменений плотности костной ткани у крыс при стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете . . . 89

Зарубина И. В., **Мокренко Е. В.**, **Шабанов П. Д.** Оценка метаболических и противовоспалительных эффектов иммуномодуляторов трекрезана и полиоксидония при экспериментальном простатите и гиперплазии предстательной железы у крыс . . . 90

Захаров А. В., **Хохлов А. Л.**, **Эргешов А. Э.** Экспериментальное обоснование применения наночастиц серебра для повышения эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза . . . 90

Звонарева Ж. С., **Корсаков М. К.**, **Красавин М. Ю.**, **Раков А. А.**, **Хохлов А. Л.** Мишень-ориентированная разработка нового противоглаукомного лекарственного средства — ингибитора карбоангидразы II . . . 91

Земляной Р. А., **Еримбетов К. Т.**, **Бондаренко Е. В.**, **Гончарова А. Я.**, **Фрог Е. С.** Создание клатратного комплекса β-циклодекстрина с производным роданина . . . 91

Зиганшин А. У., **Хайруллин А. Е.**, **Габдрахманов А. И.**, **Бедова Д. В.**, **Гришин С. Н.** Потенцирующее действие гипотермии на эффективность веществ, воздействующих посредством P2-рецепторов . . . 91

Золкина И. В., **Зубова Т. А.**, **Андреева Л. А.**, **Федоров В. Н.**, **Петровская А. Ю.** Влияние глипролинов на биохимические проявления стресса . . . 92

Золотарев Ю. А., **Ковалёв Г. И.**, **Кост Н. В.**, **Дадаян А. К.**, **Козик В. С.**, **Шрам С. И.**, **Васильева Е. В.**, **Богачук А. П.**, **Липкин В. М.**, **Мясоедов Н. Ф.** Анксиолитическая и нейропротекторная активность регуляторного пептида HLDF-6 на моделях болезни Паркинсона и тревожных расстройств . . . 92

Золотов Н. Н., **Позднев В. Ф.**, **Воронина Т. А.**, **Незнамов Г. Г.** Пролинспецифические протеиназы как патогенетические маркеры тревожно-депрессивных расстройств и нейродегенеративных патологий в эксперименте и клинике. Возможное применение их ингибиторов . . . 93

Зурдинов А. З., **Кундашев У. К.**, **Махмудова Ж. А.** Высокогорная фармакология: научно-практические аспекты . . . 93

Зурдинова А. А., **Вальдман Е. А.** Анализ и оценка рациональности применения лекарственных средств у пожилых пациентов по структуре и профилю назначений в Кыргызской республике . . . 94

Зюзьков Г. Н., **Удут Е. В.**, **Мирошниченко Л. А.**, **Полякова Т. Ю.**, **Жданов В. В.**, **Удут В. В.** стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках . . . 94

Ибрагимов В. М., **Сарвилина И. В.** Об эффективности персонализированной фармакотерапии хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа . . . 95

Иванов М. Б., **Петров А. Н.**, **Войцехович К. О.**, **Мелехова А. С.**, **Зайцева М. А.**, **Лапина Н. В.**, **Кашуро В. А.**, **Батоцыренова Е. Г.**, **Вакуненкова О. А.**, **Степанов С. В.** Оценка нейротоксичности в аспекте лекарственной токсикологии . . . 95

Иванов С. В., **Озерова И. В.**, **Золотов Н. Н.** Сохранение активности NGF-миметика, соединения ГК-2 при пероральном введении на модели диабета у крыс Вистар . . . 96

Иванова Е. А., **Золотов Н. Н.**, **Воронина Т. А.** Оценка возможности использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при моделировании висцеральной боли у мышей . . . 96

Иванова Е. А., **Матюшкин А. И.**, **Капица И. Г.**, **Золотов Н. Н.**, **Вальдман Е. А.**, **Воронина Т. А.** Оценка противоболевой активности и мембранотропных свойств производных аминоадамантана амантадина и гимантана . . . 97

Иванова Ю. И., **Чижов П. А.**, **Пегашова М. А.**, **Смирнова М. П.** Анемия у пациентов терапевтического стационара: распространенность и лечение . . . 97

Иващенко Д. В., **Рыжикова К. А.**, **Гришина Е. А.**, **Застрожин М. С.**, **Брюн Е. А.**, **Сычев Д. А.** Оценка роли генов системы ADME в прогнозе безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя: частотный и гаплотипический анализ 98

Ивкин Д. Ю., **Оковитый С. В.**, **Куликов А. Н.**, **Краснова М. В.** Сравнительное исследование эмпаглифлозина при постинфарктной хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией . . . 98

Иежица И. Н., **Рену Агарвал**, **Лидавани Ламбук**, **Наташа Наджва Нор Арфузир**, **Азлиана Джуснида Ахмад Джафри**, **Пунит Агарвал**, **Спасов А. А.**, **Озеров А. А.**, **Красильникова А. В.**, **Нафиза Мохд Исмаил** Магния ацетилтауринат: перспективный кандидат в качестве средства для нейропротекции сетчатки глаза при глаукоме . . . 99

Iezhitsa I. N., **Renu Agarwal**, **Lidawani Lambuk**, **Natasha Najwa Nor Arfuzir**, **Azliana Jusnida Ahmad Jafri**, **Puneet Agarwal**, **Krasilnikova A. V.**, **Spasov A. A.**, **Ozerov A. A.**, **Nafeeza Mohd Ismail** Magnesium Acetyltaurate: A Prospective Drug Candidate for Retinal Neuroprotection in Glaucoma . . . 99

Изможерова Н. В., **Попов А. А.**, **Базарный В. В.**, **Шутова Ж. В.**, **Ильиных Н. С.** Подходы к обоснованию медикаментозной профилактики токсических гепатитов при использовании синтетических модифицирующих течение ревматоидного артрита препаратов . . . 100

Илларионов А. А., **Грушевская Л. Н.**, **Сергеева М. С.**, **Гаевая Л. М.**, **Пятин Б. М.** Количественное определение нового соединения с анксиолитической активностью ГМЛ-1 в таблетках . . . 100

Илькевич Т. Г. Фармакология в системе СПО — новые форматы преподавания . . . 101

Имаев А. Б., **Муфазалова Н. А.**, **Муфазалова Л. Ф.**, **Крашенинникова С. В.** Экспериментальная оценка эффективности кортексина при эрозивно-язвенном поражения желудка фенилбутазоном . . . 101

Ионова Е. О., **Пекельдина Е. С.**, **Цорин И. Б.**, **Столярук В. Н.**, **Вититнова М. Б.**, **Крыжановский С. А.** Изучение антиишемической активности дипептидного миметика 4-ой петли фактора роста нервов на модели острой ишемии миокарда . . 102

Кадников И. А., **Воронин М. В.**, **Середенин С. Б.** Афобазол восстанавливает содержание дофамина в стриатуме мышей на экспериментальной модели болезни Паркинсона . . . 102

Казакова С. Б., **Масалова О. О.** Влияние экстракта Цимицифуги на условно-рефлекторную деятельность овариоэктомированных крыс на фоне введения 17β–эстрадиола и Тамоксифена . . . 102

Калачева А. Г., **Гришина Т. Р.**, **Копицына У. Е.** Обеспеченность магнием как модулирующий фактор антидепрессивного действие холина альфосцерата . . . 103

Каленикова Е. И., **Городецкая Е. А.**, **Оболенская О. А.**, **Шаповал Н.**, **Медведев О. С.** Фармакокинетика и тканевое распределение убихинола при внутривенном введении . . . 103

Калинина А. П., **Капица И. Г.**, **Иванова Е. А.**, **Воронина Т. А.** Изучение влияния комбинации гимантана и пирибедила у мышей C57BL/6 с МФТП-вызванным паркинсоническим синдромом . . . 104

Калинина Т. С., **Шимширт А. А.**, **Кудряшов Н. В.**, **Королев А. О.**, **Волкова А. В.**, **Воронина Т. А.** Роль нейростероидной системы в реализации фармакологического контроля эмоциональных состояний . . . 104

Каминская О. В., **Попов А. В.**, **Арушанян Э. Б.** Влияние флуоксетина, мелатонина и их комбинации на динамику циркадианного ритма локомоции крыс . . . 105

Кантемирова Б. И., **Галимзянов Х. М.**, **Степанова Н. А.** Лекарственно-индуцированное поражение печени на фоне специфической химиотерапии у больных туберкулезом легких, носителей полиморфных аллелей гена N-ацетилтрансферазы второго типа (NAT2) . . . 105

Капанадзе Г. Д., **Гасанов М. Т.**, **Дуля М. С.**, **Ревякин А. О.**, **Петрова Н. В.** Доклинические исследования активной субстанции мускуса кабарги для разработки на его основе инновационных препаратов . . . 106

Капица И. Г., **Иванова Е. А.**, **Воронина Т. А.** Расстройства аутистического спектра и возможности лекарственной терапии 106

Карабаева В. В., **Сидельникова Г. Ф.** Возможности применения танацехола — лекарственного препарата растительного происхождения при амбулаторном лечении хронического холецистита . . . 107

Каркищенко В. Н. Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов, находящихся в Запрещенном списке ВАДА и Программе мониторинга ВАДА . . . 107

Каркищенко Н. Н., **Фокин Ю. В.**, **Мокроусов М. И.** Нормированные электрографические параметры — новый метод оценки когнитивных и волевых функций при действии нейропсихотропных средств . . . 107

Карпухина О. В. Бокиева С. Б. Гумаргалиева К. З. Иноземцев А. Н. Особенности эффекта нейротропных препаратов в присутствии молибдата аммония . . . 108

Карташова Е. А., **Сарвилина И. В.** Об эффективности персонализированной терапии изолированной систолической артериальной гипертензии . . . 108

Касабов К. А., **Кудряшов Н. В.**, **Наплёкова П. Л.**, **Наркевич В. Б.**, **Кудрин В. С.** Структуроспецифические изменения тканевых уровней моноаминов после однократной внутрибрюшинной инъекции физраствора у крыс Wistar . . . 109

Касаткин А. А., **Лукоянов И. А.**, **Нигматуллина А. Р.** Осмотическая активность растворов лекарственных средств и концентрация активного вещества как разные показатели качества лекарств . . . 109

Кашапов Л. Р., **Ситенков А. Ю.**, **Валеева И. Х.**, **Семина И. И.** ,**Гараев Р. С.**, **Миронов В. Ф.**, **Татаринов Д. А.** Использование ВЭЖХ-метода для оценки стойкости в водных растворах и фармакокинетических параметров в экспериментах изониазидсодержащего аналога димефосфона . . . 110

Кашкин В. А., **Шекунова Е. В.**, **Макарова М. Н.**, **Макаров В. Г.** Новый тридекапептид снижает развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина на модели нейропатической боли у крыс . . . 110

Кетова Г. Г., **Барышева В. О.** Опыт внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику: проблемы и перспективы . . . 111

Кибитов А. О., **Крупицкий Е. М.**, **Блохина Е. А.**, **Звартау Э. Э.** Фармакогенетический анализ эффективности терапии зависимости от опиоидов . . . 111

Кива А. А., **Хлопонин Д. П.**, **Хлопонин П. А.**, **Кротова Ю. Н.** Влияние блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана на морфологические изменения в миокарде крыс с экспериментальной регенераторно-пластической сердечной недостаточностью . . . 112

Ким Г. А., **Ганьшина Т. С.**, **Курдюмов И. Н.**, **Масленников Д. В.**, **Курза Е. В.**, **Васильева Е. В.** Противоишемические цереброваскулярные эффекты S-амлодипина никотината в сравнении с мексидолом . . . 112

Кисарь Л. В., **Зиганшина Л. Е.** Оценка Российских клинических рекомендаций с помощью инструмента AGREE II . . . 113

Клёц О. П. Влияние нимодипина на мозговое кровообращение при острой транзиторной церебральной ишемии . . . 113

Ковалёв Г. И. Фармакодинамика ноотропных средств . . . 114

Коваленко Л. П., **Кузнецова О. С.**, **Журиков Р. В.**, **Коржова К. В.** Изучение иммунотоксичности препарата ГСБ-106 . . . 114

Коваленко Л. П., **Журиков Р. В.**, **Коржова К. В.**, **Кузнецова О. С.** Изучение аллергизирующих свойств и иммунотоксичности препарата ГК-2 . . . 114

Коваленко Л. П., **Никитин С. В.**, **Кузнецова О. С.**, **Журиков Р. В.**, **Сорокина А. В.**, **Мирошкина И. А.**, **Коржова К. В.** Изучение противовоспалительных, иммуномодулирующих и противоопухолевых свойств СНК-411 . . . 115

Коваленок Т. В., **Чепелюк А. А.**, **Метлина М. В.**, **Телешова Е. С.** Анксиолитик афобазол: влияние на когнитивное функционирование больных с тревожными расстройствами . . . 115

Кожевникова Л. М., **Цорин И. Б.**, **Столярук В. Н.**, **Вититнова М. Б.**, **Никифорова Т. Д.**, **Колик Л. Г.**, **Крыжановский С. А.** Белки Epac и кальмодулин как возможный источник аритмогенеза при алкогольной кардиомиопатии . . . 116

Козлов С. Н. Новые возможности лечения бактериальных инфекций в клинической практике . . . 116

Козлов С. Н., **Данилов А. И.** Практика назначения эмпирической антимикробной терапии при инфекционном эндокардите в Российской Федерации . . . 116

Колесниченко П. Д., **Першина М. А.** Распадаемость лекарственных форм в положительно и отрицательно заряженных жидкостях с различным редокс-потенциалом . . . 117

Колесниченко П. Д., **Першина М. А.** Изучение аллергизирующих свойств карбамилированного дарбэпоэтина . . . 117

Колосова О. А., **Коренская И. М.**, **Бузлама А. В.** Изучение седативных и адаптогенных свойств настоек официнального сырья валерианы сомнительной и валерианы волжской, произрастающих в Воронежской области . . . 118

Колыванов Г. Б., **Бочков П. О.**, **Шевченко Р. В.**, **Грибакина О. Г.**, **Жердев В. П.**, **Тарасюк А. В.**, **Гудашева Т. А.** Экспериментальная фармакокинетика антидепрессанта пептидной структуры ГСБ-106 . . . 118

Колясникова К. Н, **Кузнецова Е. Н.**, **Волкова Ю. С.**, **Таллерова А. В.**, **Поварнина П. Ю.**, **Гудашева Т. А.**, **Середенин С. Б.** Синтез и фармакологическая активность замещенного глипролина ГЗК-111 . . . 118

Кондрахин Е. А., **Салимов Р. М.**, **Ковалёв Г. И.** Динамика влияния ноотропов на исследовательскую активность и плотность NMDA-рецепторов . . . 119

Константинопольский М. А., **Чернякова И. В.**, **Колик Л. Г.** Экспериментальная оценка эффектов миметика 4-й петли BDNF на термических моделях ноцицепции и при моделировании синдрома отмены морфина . . . 119

Константинопольский М. А., **Колик Л. Г.** Модулирующие эффекты аналогов эндогенных нейропептидов в отношении состояния зависимости от опиатов у крыс . . . 120

Коптяева Р. Г. Фригопротекторный эффект ингибитора циклооксигеназы-2 в эксперименте . . . 120

Коренская И. М., **Музалевская Е. Н.**, **Шадрин Е. Е.** Исследование настойки из травы репешка на экспериментальной модели токсического гепатита . . . 121

Королев А. О., **Кудряшов Н. В.**, **Волкова А. В.**, **Шимширт А. А.** Возможные механизмы интероцептивных дифференцировочных эффектов амитриптилина . . . 121

Корчагина Д. В., **Дубищев А. В.**, **Куркина А. В.**, **Куркин В. А.**, **Самокрутова О. В.**, **Мунина И. И.**, **Додонова Н. А.**, **Булатова М. В.**, **Савирова Т. Ю.** Перспективность создания отечественных фитопрепаратов на основе сырья Ginkgo biloba L. . . . 122

Косолапов В. А., **Бабков Д. А.**, **Васильев П. М.** Полимодальное действие противодиабетических средств . . . 122

Костина Д. А. Способ оценки ренопротективных свойств лекарственных средств в эксперименте . . . 123

Кострова Т. А., **Батоцыренова Е. Г.**, **Кашуро В. А.**, **Жиляева Е. Х.** Изменение активности Na^+, K^+ — АТФазы при остром тяжелом отравлении нейротоксикантами . . . 123

Костыро Я. А., **Костыро В. В.** Исследование фармакологической активности субстанции Агсулар® . . . 124

Котельникова А. С., **Тимохина А. С.**, **Щеблыкина О. В.**, **Надеждин С. В.**, **Даниленко Л. М.**, **Бурда Ю. Е.** Моделирование условий гипоксии in vitro . . . 124

Котельникова С. О., **Крайнева В. А.**, **Гарибова Т. Л.**, **Гудашева Т. А.** Нейропсихотропные свойства низкомолекулярного димерного дипептидного миметика фактора роста нервов человека, ГК-2h . . . 124

Красильникова А., **Нурул Айнша Бакри**, **Рену Агарвал**, **Сити Хамима Шейк Абдул Кадир**, **Иежитца И.**, **Нафиза Мохд Исмаил** Влияние ингибиторов ренин-ангитензиновой системы на обратное ремоделирование трабекулярной сети глаза *in vitro* и *in vivo* . . . 125

Krasilnikova A. ,**Nurul Ainsya Bakry**, **Renu Agarwal**, **Siti Hamimah Sheikh Abdul Kadir**, **Iezhitsa I.**, **Nafeeza Mohd Ismail** Anti-remodeling effects of renin-angiotensin system inhibitors on trabecular meshwork: *In vitro* and *in vivo* studies . 125

Кривых М. А., **Корнилова О. Г.**, **Коновалова Е. С.** Актуальные проблемы обеспечения специфической безопасности иммуноглобулинотерапии . . . 126

Кротова Ю. Н., **Хлопонин Д. П.**, **Хлопонин П. А.**, **Макляков Ю. С.**, **Саенко Н. Ю.**, **Ганцгорн Е. В.** Оценка ультраструктурного влияния моэксиприла на миокард при регенераторно-пластической сердечной недостаточности у крыс . . . 126

Крупицкий Е. М., Рыбакова К. В., Скурат Е. П., Михайлов А. Д, Незнанов Н. Г. Двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование эффективности применения прегабалина для стабилизации ремиссии синдрома зависимости от алкоголя . . . 127

Крыжановский С. А. Цорин И. Б. Столярук В. Н. Вититнова М. Б. Ионова Е. О. Рощевская И. М. Кожевникова Л. М. Колик Л. Г. Середенин С. Б. Трансляционная модель алкогольной кардиомиопатии . . . 127

Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Ионова И. О., Барчуков В. В., Мирошкина И. А., Дурнев А. Д. Трансляционная модель сердечной недостаточности . . . 128

Крылов И. А., Громова Л. Е., Виноградова Ю. С., Сыромятникова Н. А. Оценка эффективности терапии нейрометаболическими стимуляторами в лечении вторичной эпилепсии . . . 128

Крылова И. Б., Евдокимова Н. Р., Сафонова А. Ф. Антиаритмическая и проаритмогенная активность уридина и УМФ при реперфузионном повреждении миокарда. . . . 129

Ксенева С. И., Тимофеев М. С., Турухина О. Б., Соловьев М. А., Удут В. В. Точки приложения в лечении кардиальной автономной нейропатии у пациентов с метаболическим синдромом. . . . 129

Ксенева С. И, Колокольцова М. Ю., Бородулина Е. В., Селиванова Н. Э., Мареев И. В., Удут В. В. Формирование подходов к персонифицированной фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пациентов с избыточной массой тела . . . 130

Куделина О. М., Хлопонин Д. П., Макляков Ю. С., Заика В. Г., Ганцгорн Е. В., Сафроненко А. В. Оценка фармакотерапии депрессивного расстройства посредством фармакоэкономического анализа. . . . 130

Кудрин В. С., Касабов К. А. Оценка поведенческих и нейрохимических показателей в различных структурах мозга мышей линий C57BL/6 и BALB/c при избыточном воздействии предшественников дофамина и серотонина . . . 131

Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Надорова А. В., Колик Л. Г. Изучение влияния пептидного анксиолитика селанка на содержание моноаминов в структурах мозга беспородных крыс в условиях алкогольной депривации . . . 131

Кудряшов Н. В., Калинина Т. С., Шимширт А. А., Волкова А. В., Королев А. О., Воронина Т. А. Оценка роли метаболизма эндогенных нейростероидов в компульсивном поведении мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции. . . . 132

Кузубова Е. А., Мальцев М. В., Бугаева Л. И., Озеров А. А., Денисова Т. Д., Мазанова Ю. А., Лаврова Е. Б. Влияние адепрофена на генеративную функцию крыс . . . 132

Куксгауз И. А., Шекунова Е. В., Кашкин В. А., Мужикян А. А., Макаров В. А., Макарова М. Н. Оценка болевого поведения на модифицированной модели эндометриоза у крыс. . . . 133

Куликов О. А., Агеев В. П., Бондаренко А. А., Есавкина А. Н. Оценка высвобождения дексаметазона из гиперосмолярной липосомальной лекарственной формы . . . 133

Куликов А. В., Баженова Е. Ю., Фурсенко Д. В., Куликова Е. А., Хоцкин Н. В., Сорокин И. А. Моделирование механизмов сезонной депрессии на лабораторных мышах и ее фармакологическая коррекция . . . 134

Куликова Е. А., Илларионова Н. В., Хоцкин Н. В., Баженова Е. Ю., Синякова Н. А., Волчо К. П., Хоменко Т. А., Салахутдинов Н. Ф., Попова Н. К., Куликов А. В. Роль стриатум-специфичной тирозиновой протеинфосфатазы (STEP) и ее ингибитора (TC-2153) в механизме депрессии . . . 134

Курбанов Р. Д. Влияние афобазола и диазепама на связывание лиганда sigma-1 рецепторов в мембранных фракциях головного мозга мышей BALB/c при эмоционально-стрессовом воздействии . . . 134

Курбанов Р. А., Лапкина Г. Я., Багатурия Г. О., Лоскутов С. И., Барсуков Н. Н., Алибеков Х. О., Глушаков Р. И., Прошин С. Н. Влияние медикаментозно изменённого тиреоидного статуса на возникновение фокусов аберрантных крипт в слизистой прямой кишки, индуцированных нитрозометилмочевиной . . . 135

Курдюмов И. Н., Масленников Д. В. Влияние 5-гидроксиадамантан-2-она, афобазола и нимодипина на кровоснабжение мозга крыс в условиях ишемического и геморрагического поражений . . . 135

Курза Е. В., Ганьшина Т. С., Масленников Д. В., Авдюнина Н. И., Грушевская Л. Н., Пятин Б. М., Мирзоян Р. С. Цереброваскулярные эффекты производных 5-гидроксиадамантан-2-она. . . . 136

Куркин В. А., Зайцева Е. Н., Морозова Т. В., Правдивцева О. Е., Дубищев А. В., Волкова Н. А. Сравнительная антидепрессантная активность жидких экстрактов боярышника кроваво-красного . . . 136

Курманова Е. Н., Стрелкова Л. Б., Ферубко Е. В., Панин В. П., Лупанова И. А., Курманов Р. К., Мартынчик И. А., Панина М. И., Джавахян М. А., Даргаева Т. Д., Мизина П. Г., Сидельников Н. И. Володушка золотистая — новый объект для разработки растительных лекарственных препаратов. . . . 137

Кутепова И. С., Литвинова С. А., Воронина Т. А, Жмуренко Л. А., Мокров Г. В. Исследование противосудорожной активности производных фурана . . . 137

Кутепова И. С., Литвинова С. А., Воронина Т. А. Исследование влияния соединений с противосудорожной активностью на судорожный порог у животных после перенесенного инсульта . . . 138

Кучерявенко А. Ф. Молекулярные мишени и основные научные подходы к созданию нового антитромботического средства 138

Ларионов Л. П., Фатихов И. М., Добринская М. Н., Бакуринских А. А., Коломиец О. В., Осипенко А. В. Возможности дифференцированной оценки сенсомоторной реакции человека на фоне психотропных средств при использовании сенсорной четырёхцветной таблицы. . . . 139

Лебедев А. А., Хохлов П. П., Бычков Е. Р., Тиссен И. Ю., Якушина Н. Д., Бессолова Ю. Н., Привалов К. А., Шабанов П. Д. Грелин снижает тревожность и проявление компульсивного поведения у крыс в условиях витального стрессорного воздействия. . . . 139

Лебедева С. А., Коржова Т. М., А. Ю. Гетманенко, Бугаева Л. И., Спасов А. А. Влияние новых магнийсодержащих препаратов на эстральный цикл и оплодотворяющую способность крыс самок с экспериментальной гипомагнезиемией . 139

Лебедева И. С., Паникратова Я. Р., Соколов О. Ю., Куприянов Д. А., Румшиская А. Д., Кост Н. В., Мясоедов Н. Ф. Фармако-фМРТ: пилотное исследование Семакса . . . 140

Левицкая Н. Г., Глазова Н. Ю., Себенцова Е. А., Манченко Д. М., Андреева Л. А., Дергунова Л. В., Лимборская С. А., Мясоедов Н. Ф. Влияние семакса на стресс-вызванные нарушения памяти у белых крыс. . . . 140

Левкова Е. А., Пересыпкина А. А. Коррекция ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу силденафилом в эксперименте . . . 141

Левченкова О. С., **Новиков В. Е.**, **Кулагин К. Н.** Возможность потенцирования гипоксического прекондиционирования средствами с антигипоксическим действием . . . 141

Леушина Е. А. Оценка антибиотикорезистентности у больных с патологией органов дыхания . . . 142

Лиманова О. А., **Федотова Л. Э.** Эффективность циклической микронутриентной терапии при нарушениях менструальной функции . . . 142

Лисицкий Д. С., **Петров А. Н.** Применение мемантина для фармакологической коррекции когнитивных нарушений после острого алкогольного отравления . . . 143

Литвин А. А., **Новицкий А. А.**, **Жердев В. П.**, **Бочков П. О.**, **Шевченко Р. В.**, **Грибакина О. Г.** Биотрансформация и фармакокинетика соединения ГМЛ-1 . . . 143

Литвинов Р. А., **Елисеева Н. В.**, **Гречко О. Ю.** Влияние соединения РУ-1205 в разных дозах на поведенческие эффекты, вызываемые фармакологическими нейромедиаторными анализаторами . . . 143

Литвинова С. А., **Воронина Т. А.**, **Калинина Т. С.**, **Иванова Е. А.**, **Капица И. Г.**, **Неробкова Л. Н.** Проблемы рассогласования циркадианных ритмов. Фармакологическая коррекция нарушений . . . 144

Лихошерстов А. М., **Крыжановский С. А.**, **Столярук В. Н.**, **Цорин И. Б.**, **Вититнова М. Б.**, **Мокров Г. В.**, **Гудашева Т. А.** Синтез и антиаритмическая активность N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(аминоалкил)амидов нитробензойных кислот . . . 144

Ловцова Л. В., **Ураков А. Л.**, **Гуревич К. Г.**, **Сорокина Ю. А.**, **Баймурзин Д. Ю.** Биологическое моделирование и разработка способа скрининга отбеливателей кровоподтеков . . . 145

Логвинов И. О., **Тарасюк А. В.**, **Круглов С. В.**, **Антипов П. И.**, **Антипова Т. А.**, **Гудашева Т. А.** Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора ГТС-201 обладает нейропротекторной активностью и селективно активирует MAPK/ERK сигнальный путь . . . 145

Лопатина К. А., **Нестерова Ю. В.**, **Поветьева Т. Н.**, **Сысолятин С. В.**, **Кулагина Д. А.**, **Суслов Н. И.**, **Жданов В. В.**, **Крылова С. Г.** Инновационное анальгетическое средство на основе гексаазоизовюрцитана . . . 146

Лукьянова Ю. С., **Покровский М. В.** Эндотелио- и кардиопротективные эффекты антиоксидантов производных коричных кислот . . . 146

Магомедова З. Ш., **Маммаев С. Н.**, **Омаров Ш. М.** Прополис в лечении неалкогольного стеатогепатита . . . 146

Мадонов П. Г., **Киншт Д. Н.**, **Мишенина С. В.**, **Ершов К. И.** Электронно-лучевое пегилирование как способ улучшения фармакокинетичесгих свойств белковых молекул . . . 147

Мазина Н. К., **Мазин П. В.** Адъювантная фармакотерапия с энергопротекторами: мета-анализ клинической эффективности и фармакоэкономика . . . 147

Мазукина Е. В., **Шекунова Е. В.**, **Кашкин В. А.**, **Мужикян А. А.**, **Макарова М. Н.**, **Макаров В. Г.** Формирование когнитивного дефицита, индуцированного персистирующей гипогликемией у крыс . . . 148

Майка О. Ю., **Прилепская Д. Р.**, **Бабков Д. А.**, **Штырлин Ю. Г.**, **Дзюркевич М. С.** Новые активаторы глюкокиназы среди производных пиридина . . . 148

Макаров В. А., **Андрюшкова Ю. А.**, **Калинкина М. А.** Оценка противовирусного действия нового противогерпетического препарата для местного применения . . . 149

Малородова Т. Н., **Покровская Т. Г.**, **Кульченкова Т. И.**, **Лиходедова В. П.**, **Чеботарева А. А.**, **Абрамова В. М.** Выбор стартовой антибактериальной терапии у пациентов с калькулезным пиелонефритом, находящихся на лечении в урологическом стационаре г. Белгорода . . . 150

Маль Г. С. Оценка лекарственного ответа ингибиторов синтеза холестерина у больных ИБС . . . 150

Мальцев Д. В., **Таран А. С.**, **Мирошников М. В.** Диазепинобензимидазолы — новый класс соединений с анксиолитической активностью . . . 150

Малюженко И. В., **Ганзикова Н. С.**, **Багметова В. В.** Влияние нового производного ГАМК РГПУ-195 на поведение в Т-лабиринте и лабиринте Барнс у животных, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации . . . 151

Манвелян Э. А., **Манвелян М. М.**, **Оганесян Э. Т.**, **Кодониди И. П.**, **Чагарова С. А.**, **Хачатурян И. В.**, **Свиткова В. О.**, **Погосова Л. Э.**, **Бабаян С. В.** Исследование спектра нейротропной активности синтезированных соединений — производных хиназолинона-4 . . . 151

Манвелян М. М., **Манвелян Э. А.**, **Кодониди И. П.**, **Оганесян Э. Т.**, **Чагарова С. А.**, **Свиткова В. О.**, **Хачатурян И. В.**, **Погосова Л. Э.**, **Бабаян С. В.** Поиск веществ с антигипоксантной активностью в ряду синтезированных соединений — производных хиназолинона-4 . . . 152

Манченко Д. М., **Глазова Н. Ю.**, **Груздев Г. А.**, **Воронина Я. А.**, **Левицкая Н. Г.**, **Каменский А. А.** Изменение двигательной активности и эмоциональной напряженности у белых крыс, подвергавшихся пренатальному воздействию флувоксамина . . . 152

Мареев И. В., **Самыкина И. А.**, **Колокольцова М. Ю.**, **Пименов И. Д.**, **Тимофеев М. С.**, **Куликов Е. С.**, **Деев И. А.**, **Бородулина Е. В.**, **Кобякова О. С.**, **Удут В. В.** Роль информированного согласия в принятии решения об участии в исследовании биоэквивалентности . . . 153

Марков Д. Д., **Курко О. Д.**, **Иноземцева Л. С.**, **Долотов О. В.**, **Гривенников И. А.** Антидепрессантные эффекты N-концевых фрагментов АКТГ в условиях острого системного воспаления . . . 153

Масалбекова А. А., **Абакумова Т. Р.**, **Зиганшина Л. Е.** Количественный анализ рекламы лекарств на телевидении Российской федерации и Кыргызской республики . . . 154

Масленников Д. В., **Ганьшина Т. С.**, **Курза Е. В.**, **Вальдман Е. А.** Анализ цереброваскулярного эффекта производных адамантана . . . 154

Маслюков П. М., **Моисеев К. Ю.**, **Маслюков А. П.**, **Ноздрачев А. Д.** Нейрофармакология NO-ергической синаптической передачи в автономной нервной системе . . . 155

Матюшкин А. И., **Иванова Е. А.**, **Золотов Н. Н.**, **Воронина Т. А.** Уровень малонового диальдегида в перитонеальной жидкости и сыворотке крови крыс с уксусным перитонитом . . . 155

Матюшкин А. И., **Иванова Е. А.**, **Воронина Т. А.** Оценка противоболевой и противовоспалительной активности гиманта на в наружной гелевой лекарственной форме . . . 156

Мельникова В. М. Сравнительная оценка антигипоксической активности новых производных 1,2,4-триазола у лабораторных животных при моделировании нарушений мозгового кровообращения . . . 156

Меньшикова И. А., **Муфазалова Н. А.**, **Муфазалова Л. Ф.**, **Батракова К. В.**, **Гирфанова А. С.** Влияние нанодисперсной аморфной формы кальция глюконата на фунгицидную активность нейтрофилов при интоксикации дихлорэтаном . 157

Метлина М. В., **Дорофеева О. А.**, **Телешова Е. С.**, **Незнамов Г. Г.** Афобазол у больных с тревожными расстройствами: клинико-фармакологические закономерности терапевтического действия разных доз препарата . . . 157

Минакина Л. Н., **Гольдапель Э. Г.** Нейропротекторное действие агониста аденозиновых A_1-рецепторов циклопентиладенозина, лидокаина и их сочетания в эксперименте. . . . 158

Мирзаева К. М., **Джафаров М. Х.**, **Мирзаев М. Н.**, **Василевич Ф. И.** Этосумектин — перспективный нематоцид и инсектоакарицид . . . 158

Мирзоян Р. С. В. В. Закусов — Человек, Учёный, Учитель. Развитие идей в области фармакологии мозгового кровообращения . . . 159

Мирошкина И. А., **Ионова Е. О.**, **Цорин И. Б.**, **Столярук В. Н.**, **Вититнова М. Б.**, **Сорокина А. В.**, **Крыжановский С. А.**, **Дурнев А. Д.** Изучение особенностей кардиопротекторного действия триметазидина и афобазола у крыс с алкогольной кардиомиопатией . . . 159

Мирошкина И. А., **Сорокина А. В.**, **Алексеева С. В.**, **Волкова А. В.** Исследование острой токсичности препарата ГМЛ-1. . . . 160

Мирошкина И. А., **Сорокина А. В.**, **Алексеева С. В.**, **Волкова А. В.**, **Шредер О. В.**, **Качалов К. С.**, **Захаров А. Д.**, **Алексеев И. В.** Исследование хронической токсичности препарата ГМЛ-1 . . . 160

Мирошников М. В., **Диваева Л. Н.**, **Анисимова А. А.**, **Морковник А. С.**, **Скрипка М. О.**, **Золотова Е. А.**, **Мальцев Д. В.**, **Спасов А. А.** Изучение анксиолитической активности новых производных диазепинобензимидазола под шифрами ДАБ-21 и ДАБ-31 . . . 160

Митрохин Н. М. Прогностическое значение многопараметрического анализа рецепторных и мембранных эффектов веществ ин витро для их классификации по фармакологической активности . . . 161

Митрохин Н. М., **Романова Л. Б.** Кубановые нитропроизводные — перспективные противоишемические средства . . . 161

Мокров Г. В., **Воронина Т. А.**, **Литвинова С. А.**, **Ковалев И. Г.**, **Неробкова Л. Н.**, **Гудашева Т. А.** Синтез и противосудорожная активность N-замещенных 4-амино-3-нитрокумаринов . . . 162

Мокров Г. В., **Лихошерстов А. М.**, **Барчуков В. В.**, **Столярук В. Н.**, **Цорин И. Б.**, **Вититнова М. Б.**, **Крыжановский С. А.**, **Гудашева Т. А.**, **Середенин С. Б.** Синтез и кардиотропная активность линейных метоксифенилтриазаалканов . . . 162

Морковин Е. И., **Доценко А. М.**, **Борисов А. В.**, **Иванова Ю. Д.**, **Осадченко Н. А.**, **Токмаев А. Б.** Биологическая активность слизистого секрета брюхоногих моллюсков рода Achatina в экспериментах *in vitro* . . . 163

Морковина Я. В., **Семенова Ю. В.**, **Салихов Д. А.**, **Яковлев Д. С.** Влияние нового 5-HT2A — антагониста, соединения РУ-31, на агрегацию тромбоцитов *in vitro*. . . . 163

Мулланурова А. Ф., **Шарафутдинова Г. Н.**, **Кораблева А. А.**, **Зиганшина Л. Е.** Оценка осведомленности населения по вопросу использования лекарств . . . 164

Мурашев А. Н., **Чистяков И. Н.**, **Яворский А. Н.** Регулирование доклинических исследований в РФ . . . 164

Муртазалиева Х. А., **Дубровская В. И.**, **Иванова Е. С.**, **Вахрушев И. В.**, **Поройков В. В.** Разработка фармакологических веществ, действующих на клеточную линию тройного негативного рака молочной железы MDA-MB231 . . . 164

Мурталиева В. Х., **Ясенявская А. Л.**, **Шур Ю. В.**, **Самотруева М. А.** Изучение влияния Семакса на фагоцитарную активность нейтрофилов . . . 165

Мусина Н. З. Критерии принятия решений при формировании формулярной политики . . . 165

Муфазалова Н. А., **Марон А. Д.**, **Муфазалова Л. Ф.**, **Дивирова Д. Р.**, **Мухаметзянова Э. И.** Влияние интерферона альфа-2b и кортексина на микробицидную активность фагоцитов в условиях овариоэктомии . . . 166

Мухамедшина Э. И., **Самсонов М. Ю.**, **Шипаева Е. В.**, **Дмитриева А. А.**, **Крышень К. Л.**, **Мужикян А. А.**, **Гайдай Д. С.**, **Кательникова А. Е.**, **Макарова М. Н.** Изучение канцерогенных свойств лекарственного препарата оделепран на крысах и мышах при длительном внутрижелудочном пути введения . . . 166

Мыльников П. Ю., **Черных И. В.**, **Щулькин А. В.**, **Якушева Е. Н.** Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на экспрессию HIF-1α, в коре больших полушарий головного мозга крыс при его ишемии . . . 167

Нагаев И. Ю., **Шевченко В. П.**, **Шевченко К. В.**, **Андреева Л. А.**, **Шрам С. И.**, **Мясоедов Н. Ф.** Фармакокинетические характеристики пептида Pro-Gly-Pro-Leu. . . . 167

Надорова А. В., **Колик Л. Г.** Экспериментальное изучение влияния пептидного анксиолитика селанка на когнитивные функции, нарушенные при остром и хроническом действии этанола . . . 168

Назаренко Н. А., **Пащенко В. П.**, **Назаренко М. Ю.**, **Пащенко Г. С.** Влияние димефосфона на культуру почек молодых и взрослых мышей. . . . 168

Назаренко О. А., **Демидов В. И.** Сравнительное изучение нейропротекторной активности соединений лития и их влияния на течение экспериментального аллоксанового сахарного диабета у крыс. . . . 169

Напалкова С. М., **Оковитый С. В.** Разработка высокоэффективных безопасных фармацевтических субстанций на основе моно- и поликомпонентных извлечений из лекарственных растений для коррекции нарушений углеводного обмена . . . 169

Наплёкова П. Л., **Кудряшов Н. В.**, **Наркевич В. Б.**, **Кудрин В. С.**, **Косточка Л. М.**, **Воронина Т. А.** Изучение антикомпульсивной активности производного бензогидразида 2,2,6,6-тетраметил пиперидона . . . 170

Наркевич В. Б., **Литвинова С. А.**, **Воронина Т. А.**, **Кудрин В. С.** Сравнительное изучение эффектов потенциального антиконвульсанта ГИЖ-298 и топирамата на содержание нейротрансмиттеров и их метаболитов в структурах мозга в условиях моделирования судорог, вызванных максимальным электрошоком . . . 170

Насрулаева Х. Н., **Алхазова Р. Т.**, **Магомедова Р. Г.**, **Магомедова П. М.** Фунгизон — эталонный препарат для лечения системных микозов . . . 171

Насырова Р. Ф., **Миронов К. О.**, **Толмачев М. Ю.**, **Животова В. А.**, **Дунаева Е. А.**, **Ершов Е. Е.**, **Ахметова Л. Ш.**, **Незнанов Н. Г.**, **Шипулин Г. А.** Фармакогенетические маркеры антипсихотик-индуцированного набора веса: перспективы использования в психиатрической практике . . . 171

Науменко В. С. Взаимодействие серотониновых рецепторов мозга в патогенезе депрессии и механизме действия анксиолитиков и антидепрессантов . . . 171

Науменко Л. В., **Говорова Ю. А.**, **Кузнецова В. А.**, **Соколова Е. В.**, **Штырлин Ю. Г.**, **Стрельник А. Д.** Влияние антигликирующих соединений на внутриглазное давление и изменение прозрачности хрусталика глаза у крыс со стрептозотоцин индуцированным сахарным диабетом . . . 172

Наумов С. С., **Кильдишева К. В.**, **Арушанян Э. Б.** Значение времени суток для выраженности анальгетической активности диклофенака, преднизолона и их комбинации с мелатонином у крыс с адъювантным артритом . . . 172

Невская Н. А. Оптимизация антимикробной терапии у онкологических больных с гнойно-воспалительными заболеваниями на фоне химиотерапии . . . 173

Недорубова И. А., **Ефремова А. С.**, **Мокроусова В. О.**, **Салихова Д. И.**, **Шрам С. И.** Фармакологическое ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1 в культивируемых кардиомиоцитах H9c2 препятствует развитию патологических процессов, вызываемых хронической гипергликемией . . . 173

Незнамов Г. Г., **Дорофеева О. А.**, **Метлина М. В.**, **Сюняков Т. С.**, **Ивашкина Н. Ю.** Особенности анксиолитического действия нового анксиолитика, блокатора центральных холецистокининовых рецепторов ГБ-115. . . . 174

Незнамов Г. Г., **Сюняков Т. С.**, **Богданова И. О.**, **Коваленок Т. В.**, **Чепелюк А. А.** Новые перспективы фармакологической коррекции когнитивных расстройств при шизофрении . . . 174

Неробкова Л. Н., **Филатова Ю. Б.**, **Воронина Т. А.** Прогностическое значение ЭЭГ при лечении больных в критических состояниях . . . 175

Неупокоева О. В., **Воронова О. Л.**, **Федорова Е. П.**, **Ермолаева Л. А.**, **Чурин А. А.** Отдаленные генотоксические эффекты у мышей линии CBA после однократного применения паклитаксела в МПД . . . 175

Никитина И. Л., **Иванова О. А.**, **Алехин Е. К.** Нейропсихотропные эффекты новых 3-замещенных тиетан-1,1-диоксидов 176

Никитюк Н. Ф., **Гаврилова Н. А.**, **Обухов Ю. И.** Клинические исследования вакцинных препаратов: основные положения и особенности . . . 176

Николаев С. В., **Колясникова К. Н.**, **Антипов П. И.**, **Золотов Н. Н.**, **Антипова Т. А.** Исследование нейропротекторного действия замещенного глипролина — этилового эфира N-фенилацетилглицил-L-пролина ГЗК-111 *in vitro* . . . 177

Николаева О. Н. Влияние синбиотического препарата на микробиом кишечника . . . 177

Николаева Н. С., **Кинзирский А. С.** Исследование действия новых производных фторсодержащих тетрагидрокарбазолов на процесс амилоидогенеза у трансгенных животных линии 5xFAD . . . 178

Новиков В. Е., **Климкина Е. И.**, **Пожилова Е. В.** Протективные эффекты гипоксена . . . 178

Новикова Н. А., **Погорелый В. Е.**, **Макарова Л. М.**, **Елисеева Н. А.**, **Скачилова С. Я.** Коррекция производным янтарной кислоты патологических изменений в головном мозге, вызванных окклюзией левой сонной артерии. . . . 179

Новожеева Т. П., **Шушпанова Т. В.**, **Бохан Н. А.**, **Удут В. В.** Фармакокинетика и монооксигеназная система печени, как факторы модуляции противосудорожной активности галодифа . . . 179

Новоселецкая А. В., **Киселева Н. М.** Возможность коррекции пептидами тимуса нарушения выработки условного рефлекса пассивного избегания в модели паркинсоноподобного синдрома . . . 180

Носова П. С., **Рыженкова И. Г.**, **Решетько О. В.** Тенденции назначения антипсихотических средств при стационарном лечении пациентов с параноидной шизофренией в 2000, 2007, 2010, 2015 гг.. . . . 180

Ованесов К. Б. Влияние мелатонина на диуретическое действие фуросемида . . . 181

Огиенко Н. А., **Перепелкина О. В.**, **Полетаева И. И.** Влияние хронического введения семакса на решение когнитивных тестов, исследовательскую активность и тревожность у мышей двух генотипов . . . 181

Одинец А. Д. Влияние экстрактов горноколосника колючего и рододендрона Адамса на поведенческие реакции до и после иммобилизационного стресса. . . . 182

Озеров А. А., **Горбунова Ю. В.**, **Марусевич В. А.** Синтез и нейро-психотропные свойства производных хиназолин-4(3H)-она . . . 182

Оковитый С. В. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1, GPR91) как перспективная мишень фармакотерапии . . . 182

Окуневич И. В., **Хныченко Л. К.**, **Пиотровский Л. Б.**, **Сапронов Н. С.**, **Шабанов П. Д.** Гиполипидемическая активность структурного аналога метилксантина. . . . 183

Олефир Ю. В., **Романов Б. К.** Оценка безопасности разрабатываемых и зарегистрированных лекарственных препаратов в России . . . 183

Орлова Т. С., **Буюклинская О. В.** Частота и структура назначения базисных лекарственных препаратов, применяемых при сахарном диабете II типа. . . . 184

Островская Р. У. NGF- и BDNF-зависимые механизмы фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний и диабета . . 184

Палаткин В. Я., **Блохина Е. А.**, **Крупицкий Е. М.**, **Кибитов А. О.**, **Бродянский В. М.**, **Бушара Н. М.**, **Ярославцева Т. С.**, **Вербицкая Е. В.**, **Звартау Э. Э.** Фармакогенетика стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов комбинированной терапией гуанфацином и налтрексоном . . . 185

Паликов В. А., **Паликова Ю. А.**, **Смирнов И. В.**, **Дьяченко И. А.**, **Мурашев А. Н.** *In vivo* модель субхронического антихолинэстеразного отравления, учитывающая «эстеразный статус» . . . 185

Паликова Ю. А., **Паликов В. А.**, **Хохлова О. Н.**, **Дьяченко И. А.**, **Василевский А. А.** Исследование анальгетической активности нового антагониста пуринергических рецепторов «PT6» на *in vivo* модели . . . 186

Палютин Ш. Х., **Трубникова Ж. Н.** Особенности пациентов с инфекционным эндокардитом в кардиологическом отделении (2013 – 2015, Ярославль, Россия) . . . 186

Панин В. П., **Панина М. И.**, **Курманова Е. Н.**, **Ферубко Е. В.**, **Мизина П. Г.**, **Сидельников Н. И.** К вопросу оценки сердечно-сосудистых реакций у крыс при изучении фармакологической активности растительных лекарственных средств 186

Пантилеев А. С., **Мокров Г. В.**, **Яркова М. А.**, **Гудашева Т. А**, **Середенин С. Б.** Дизайн, синтез и изучение анксиолитической активности новых лигандов TSPO ряда пирроло[1, 2-a]пиразинов . . . 187

Панькова Н. В., **Артемьева М. М.**, **Волынникова Е. Н.**, **Медведева Н. А.** Влияние хронического введения 17β-эстрадиола овариэктомированным самкам крыс на развитие легочной гипертензии в зависимости от тяжести гипоксического воздействия (10 % и 8 % O_2) . . . 187

Пегашова М. А., **Чижов П. А.**, **Смирнова М. П.**, **Иванова Ю. И.** Хроническая болезнь почек в терапевтическом стационаре: распространенность и фармакоэпидемиология . . . 188

Пекельдина Е. С., **Николаев С. В.**, **Антипова Т. А.**, **Крыжановский С. А.**, **Гудашева Т. А.**, **Середенин С. Б.** Ангиотропные эффекты дипептидных миметиков 4-ой петли фактора роста нервов . . . 188

Пересыпкина А. А., **Пажинский А. Л.**, **Губарева В. О.**, **Левкова Е. А.** Коррекция гипертензивной нейроретинопатии новым производным диметиламиноэтанола в эксперименте . . . 189

Перфилова В. Н., **Прокофьев И. И.**, **Тюренков И. Н.** Роль NO-ергической системы в кардиопротекторном действии производных нейроактивных аминокислот . . . 189

Перфильев В. Ю., **Зверев Я. Ф.** Эффективность препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, при экспериментальном уратном нефролитиазе . . . 190

Петров В. И., **Толкачев Б. Е.** Персонализированная медицина: ключевые векторы развития . . . 190

Пиотровский Л. Б. Фуллерены как синтоны в медицинской химии: новые возможности. . . . 191

Плигина К. Л., **Кулакова А. В.**, **Жанатаев А. К.**, **Дурнев А. Д.** Валидизация метода цитогенетического анализа в ооцитах мышей . . . 191

Плотникова Т. М., **Анищенко А. М.**, **Алиев О. И.**, Фитоэстроген секоизоларицирезинол уменьшает опасность тромбообразования при экспериментальной овариоэктомии . . . 192

Победа А. С., **Щуровская К. В.**, **Бояновская В. В.**, **Аркатова Л. В.** Коррекция ишемических-реперфузионных повреждений сетчатки рекомбинантным эритропоэтином в эксперименте . . . 192

Поварнина П. Ю. Димерный дипептидный миметик фактора роста нервов ГК-2 — перспективный противоинсультный препарат . . . 193

Поварова О. В., **Балацкий А. В.**, **Гусаков В. С.**, **Медведев О. С.** Изменение экспрессии гена UbiAd1 у крыс с ишемией головного мозга на фоне приема коэнзима Q10. . . . 193

Погабало А. В., **Дурнев С. О.**, **Погабало К. А.**, **Слюсарь О. И.**, **Сергеев А. В.**, **Соколов Н. Ю.** Медико-биологические свойства нового лечебно-профилактического препарата «Розолакрит» . . . 193

Покровская Т. Г., **Хадиева Т. А.**, **Гаджибекова Л. Г.** Фармакологическая коррекция экспериментального гестоза препаратами адеметионин и таурин . . . 194

Покровский М. В. Ингибиторы аргиназы 2 — новая мишень для создания эндотелиопротекторов . . . 194

Полевик И. В., **Любиш А. П.** Церебропротекторные эффекты противоэпилептических средств, обладающих антиглутаматной активностью. . . . 195

Попова Н. А., **Ларионов Л. П.** Сравнительный аспект влияния двух фармакологически активных композиций при местном лечение термомеханической травмы . . . 195

Попова Н. К., **Науменко В. С.** 5-HT система как потенциальная мишень фармакологической коррекции агрессивности . 196

Преображенская Н. С., **Бережнова Т. А.**, **Фатеева Н. Ю.**, **Дмитриева Е. В.**, **Мирошниченко Л. А.** Роль сквалена в предупреждении развития репродуктивной токсичности цитостатической фармакотерапии . . . 196

Пронин А. В., **Громова О. А.**, **Торшин И. Ю.**, **Гришина Т. Р.** Доклиническое изучение фармакокинетики органических соединений лития . . . 197

Пронин А. В., **Громова О. А.**, **Стельмашук Е. В.** Нейропротекторные свойства солей лития в условиях глутаматного стресса . . . 197

Прошин С. Н., **Глушаков Р. И.**, **Бычков Е. Р.**, **Карпова И. В.** Реакция моноаминергических систем новой и старой коры головного мозга на длительное изменение тиреоидного статуса у самцов линии мышей C3H-A . . . 198

Прошин С. Н., **Глушаков Р. И.**, **Блаженко А. А.** *Danio rerio* как модель для исследования гормональных и антигормональных средств . . . 198

Пядушкина Е. А. Анализ влияния на бюджет применения биологических препаратов у пациентов со среднетяжелой или тяжелой активной болезнью Крона . . . 198

Пядушкина Е. А. Анализ влияния на бюджет применения биологических препаратов у пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом . . . 199

Пядушкина Е. А. Применение ведолизумаба в лечении язвенного колита с позиции фармакоэкономики . . . 199

Радько С. В., **Оковитый С. В.** Изучение актопротекторной активности нового производного диэтиламиноэтанола . . . 200

Разгулин А. С. Применение методов фармакоэкономического анализа при проведении оценки результатов комплексной терапии синдрома «сухого глаза» при применении иммуномодулятора и антиоксиданта . . . 200

Раззакова Ч. М., **Зиганшина Л. Е.** Сравнительный анализ цен на лекарства в городе Казань в 2011 и 2015 годы по методологии Всемирной организации здравоохранения и Международной программы действий для здравоохранения (HAI) . 201

Раков А. А., **Хохлов А. Л.**, **Стовичек В. Г.**, **Акулова Н. Ю.** К 90-летию профессора В. Н. Саляева: ярославская школа фармакологов . . . 201

Рассохина Л. М., **Файзуллин Р. М.**, **Шевцова С. Г.** Роль отдельных компонентов цитофлавина в реализации его антидепрессивного действия . . . 202

Рахимов К. Д., **Тургумбаева А. А.**, **Устенова Г. О.**, **Сатарбай С. С.**, **Абуова Ж. Б.** Поиск биологически активных веществ из экстракта сафлора, обладающих антимикробной и противогрибковой активностью. . . . 202

Рахимов К. Д., **Акшалова А. Т.**, **Темиргалиева Э. М.**, **Жалгасбай Ж. Ж.** Фармакоэкономические подходы в лечении и наблюдении сахарного диабета 2 типа. . . . 203

Редкозубов С. В. Перспективы российской инновационной фармацевтики после окончания острой фазы глобального экономического кризиса . . . 203

Резников К. М., **Сабитова Е. Б.**, **Фуфлыгина М. Н.**, **Коноваленко И. В.** Не противомикробные свойства антисептика анолита нейтрального. . . . 204

Рейхардт Б. А., **Сапронов Н. С.** Протеинкиназа CK2 как регулятор триады Jun-p53-NFkB в условиях окислительного стресса и апоптоза . . . 204

Решетников А. П., **Касаткин А. А.**, **Копылов М. В.** Седация дексмедетомидином обеспечивает устранение повышенного рвотного рефлекса у стоматологических пациентов . . . 205

Решетько О. В. Новые возможности в преодолении кардиоваскулярных рисков у больных сахарным диабетом 2 типа . . . 205

Роговский В. С. Роль воспаления в механизме иммунологической толерантности при опухолях и ее фармакологическая коррекция . . . 206

Рожнова Д. В., **Автина Т. В.**, **Куликов А. Л.**, **Покровский М. В.**, **Бесхмельницына Е. А.** Фармакокинетические параметры нового анальгетика, производного тетрагидрохинолина, на органном уровне . . . 206

Ромащенко О. В., **Горбач Т. В.**, **Румбешт В. В.**, **Снегин Э. А.**, **Алфёров П. К.**, **Грищенко Н. Д.**, **Стаценко Л. В.**, **Горбунова Н. С.**, **Грищенко А. А** Индивидуальная чувствительность к препаратам метаболического ряда у пациентов со стабильной стенокардией напряжения . . . 207

Рощевская И. М., **Царин И. Б.**, **Смирнова С. Л.**, **Столярук В. Н.**, **Вититнова М. Б.**, **Колик Л. Г.**, **Крыжановский С. А.** Изучение особенностей распространения волны возбуждения по эпикарду предсердий крыс со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией . . . 207

Румянцев Н. А., **Грапов Д. О.** Роль и влияние генетических факторов на эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии, их отражение в инструкции по медицинскому применению . . . 208

Савирова Т. Ю., **Дубищев А. В.**, **Додонова Н. А.**, **Зайцева Е. Н.**, **Самокрутова О. В.**, **Мунина И. И.** Перспективы использования метаболической терапии для лечения нарушений адаптации у новорожденных с перинатальной патологией 208

Сазонова Н. М., **Тарасюк А. В.**, **Некрашевич А. Л.**, **Шумский А. Н.**, **Ребеко А. Г.**, **Звягинцев А. А.**, **Антипов П. И.** Синтез глициновых аналогов димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 . . . 208

Салазникова О. А., **Брель А. К.**, **Кучерявенко А. Ф.**, **Сиротенко В. С.**, **Попов С. С.**, **Лисина С. В.** Антиагрегантная активность N-гидроксибензоил производных урацила и тимина . . . 209

Саленко Ю. А. Фармакологическая коррекция возрастных изменений операторской деятельности с помощью препаратов полиненасыщенных жирных кислот класса ω-3 . . . 209

Самотруева М. А., **Гайворонская Ю. В.**, **Лузин В. И.** Влияние экстракта Гарцинии камбоджийской на некоторые показатели углеводного обмена у половозрелых белых крыс при экспериментальном ожирении . . . 210

Самотруева М. А., **Цибизова А. А.**, **Озеров А. А.**, **Тюренков И. Н.** Оценка иммунотропных свойств нового производного пиримидина в аспекте «доза-эффект» . . . 210

Самсонов М. Ю., **Шипаева Е. В.**, **Щедрова М. Л.**, **Дмитриева А. А.** Специфика теории и практики доклинических исследований безопасности биотехнологических лекарственных средств . . . 211

Самулыжко Ю. С., **Бабаян Л. Э.**, **Соколов А. Ю.**, **Амелин А. В.** Опыт применения комбинированной детоксикационной фармакотерапии лекарственно-индуцированной (абузусной) головной боли . . . 211

Санникова Е. П., **Булушова Н. В.**, **Чеперегин С. Э.**, **Рябиченко В. В.**, **Трещалин И. Д.**, **Переверзева Э. Р.**, **Покровский В. С.**, **Залунин И. А.**, **Яроцкий С. В.**, **Козлов Д. Г.** Доклинические исследования лекарственного средства для лечения острого лимфобластного лейкоза на основе рекомбинантной биомодифицированной L-аспарагиназы пролонгированного действия с пониженной глутаминазной активностью . . . 212

Сапегин И. Д., **Мельникова В. М.**, **Усеинова А. Н.**, **Полевик И. В.** Некоторые формы болезни движения как патологические модели для исследования цереброваскулярной и церебропротекторной активности новых лекарственных веществ 212

Сафонова Е. А., **Разина Т. Г.**, **Федорова Е. П.**, **Гурьев А. М.**, **Белоусов М. В.**, **Зуева Е. П.** Коррекция гематологической токсичности полихимиотерапии с помощью полисахаридов TUSSILAGO FARFARA L. . . . 213

Сафронова Е. С., **Белозерцев Ю. А.**, **Юнцев С. В.** Нейропротекторные свойства некоторых препаратов при диффузном аксональном повреждении мозга . . . 213

Сахаутдинова Р. Р., **Ларионов Л. П.** Влияние титан и модифицированного кремнийтитансодержащего глицерогидрогелей на процессы репарации в коже крыс при местном накожном курсовом лечении термических ожогов . . . 214

Себенцова Е. А., **Суханова Ю. А.**, **Гусева К. Д.**, **Андреева Л. А.**, **Высоких М. Ю.**, **Левицкая Н. Г.**, **Мясоедов Н. Ф.** Влияние семакса на последствия острого неонатального гипоксического воздействия у белых крыс . . . 214

Селина Е. Н., **Бульон В. В.**, **Крылова И. Б.** Окислительный стресс и антиоксидантная защита головного мозга в условиях острой ишемии . . . 215

Семенова Н. В., **Янушко М. Г** Этические проблемы информированного добровольного согласия на участие в клинических исследованиях у больных шизофренией в связи с особенностями их когнитивного функционирования . . . 215

Семина И. И., **Байчурина А. З.**, **Плотникова А. В.**, **Макарова Е. А.**, **Никитин Д. О.** Коррекция поведенческих нарушений у мышей с генетической моделью болезни Альцгеймера препаратом с мультимодальным механизмом действия КАПАХ . . . 216

Семина И. И., **Байчурина А. З.**, **Тихонова Н. А.**, **Шиловская Е. В.**, **Плотникова А. В.**, **Никитин Д. О.** Изучение возможности коррекции препаратом КАПАХ метаболических нарушений, вызванных воздействием гипобарической гипоксии у крыс . . . 216

Сергалиева М. У., **Самотруева М. А.** Антистрессорный эффект экстракта Астрагала лисьего . . . 217

Сергалиева М. У., **Шур Ю. В.**, **Самотруева М. А.** Изучение влияния экстракта Астрагала лисьего на процессы перекисного окисления липидов в гипоталамусе в условиях информационного стресса . . . 217

Сергеев А. В., **Соколов Н. Ю.**, **Погабало А. В.**, **Дурнев С. О.**, **Погабало К. А.**, **Слюсарь О. И.** Проблемы и перспективы создания препаратов для профилактики онкологических процессов . . . 218

Сергеева М. С., **Грушевская Л. Н.**, **Гаевая Л. М.**, **Пятин Б. М.**, **Илларионов А. А.**, **Денисенко Е. Д.** Разработка методики оценки содержания родственных примесей в субстанции нового оригинального анксиолитика ГМЛ-1 . . . 218

Сереброва С. Ю., **Прокофьев А. Б.**, **Красных Л. М.**, **Василенко Г. Ф.**, **Смолярчук Е. А.**, **Кургузова Д. О.**, **Барков А. О.** Факторы, влияющие на взаимозаменяемость ингибиторов протонной помпы . . . 219

Сидехменова А. В., **Шаманаев А. Ю.**, **Плотников М. Б.** Антитромбогенная активность дигидрокверцетина и его композиций с липоевой кислотой и арабиногалактаном на модели венозного тромбоза у крыс . . . 219

Скобцова Л. А., **Дьяченко И. А.** Исследование фармакокинетических свойств рекомбинантного полипептида АРНС3 при различных способах введения мышам CD-1 . . . 219

Скурихин Е. Г., **Першина О. В.**, **Пахомова А. В.**, **Ермакова Н. Н.**, **Крупин В. А.**, **Ермолаева Л. А.**, **Хмелевская Е. С.**, **Пан Э. С.**, **Кудряшова А. И.**, **Рыбалкина О. Ю.**, **Дыгай А. М.** Поиск новых мишеней для фармакологической коррекции метаболических нарушений и их осложнений . . . 220

Скурихин Е. Г., **Крупин В. А.**, **Першина О. В.**, **Пан Э. С.**, **Пахомова А. В.**, **Ермолаева Л. А.**, **Ваизова О. Е.**, **Жукова М. А.**, **Небольсин В. Е.**, **Дыгай А. М.** Эндогенные стволовые клетки как основа для разработки принципиально новых патогенетически обоснованных методов диагностики, прогнозирования течения и терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). . . . 220

Слободенюк Т. Ф., **Белозерцев Ю. А.** Нормобарическая гипоксическая тренировка усиливает нейропротекторный и антиамнестический эффекты нооглютила у животных с черепно-мозговой травмой . . . 221

Слободенюк Е. В., **Рудых З. А.**, **Чертовских Я. В.**, **Попова Н. В.**, **Иванова Ф. Г.**, **Хаптагаева М. Н.** Применение фармакогенетического тестирования для подбора индивидуальной дозы 5-фторурацила и капецитабина при лечении рака молочной железы с учетом этнических особенностей в Республике Саха (Якутия) . . . 221

Слобожанин А. А. Трудности и возможности фармакотерапии злокачественных новообразований . . . 222

Смирнов Н. А., **Кербенёв Э. Е.**, **Боброва Т. И.**, **Куликов С. В.** Разработка и апробация новых способов моделирования у белых крыс патологического состояния, возникающего в клинической практике при длительном применении противотуберкулёзных препаратов . . . 222

Смирнов Н. А., **Куница З. А.**, **Степанова А. А.** Экспериментальное изучение эффективности и безопасности пептидного препарата с возможной противовоспалительной активностью на модели химического артрита у белых лабораторных крыс. . . . 223

Смирнов Н. А., **Вольхин Н. Н.**, **Русанов Н. О.** Экспериментальная оценка влияния некоторых лекарственных средств на процесс регенерации костной ткани, повреждённой вследствие перелома. . . . 223

Смирнов Н. А., **Кувакин С. Г.**, **Раков А. А.**, **Сидоров А. В.**, **Захарова М. Н.** Разработка нового способа моделирования сердечной недостаточности у белых лабораторных крыс . . . 224

Смирнов Н. А., **Самарин С. Н.**, **Намазова А. Э.**, **Яворницкая В. А.** Экспериментальная разработка нового способа лекарственной терапии тяжёлых отравлений алкоголем и его суррогатами . . . 224

Смирнов Н. А., **Шорманов И. С.**, **Лось М. С.**, **Фёдоров В. Н.**, **Гудкова А. Н.** Разработка новых способов фармакологической защиты почек в условиях экспериментальной почечной недостаточности . . . 224

Смирнов Н. А., **Фёдоров В. Н.**, **Боброва Т. И.**,, **Кербенёв Э. Е. Охапкин С. О.** Экспериментальное исследование новых возможностей фармакологической защиты печени при хронической интоксикации высокими дозами противотуберкулёзных препаратов . . . 225

Смирнова М. П., **Чижов П. А.**, **Иванова Ю. И.**, **Пегашова М. А.** Анемия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: распространенность и фармакоэпидемиология в условиях терапевтического стационара . . . 225

Сокова Е. А., **Чилова Р. А.**, **Проклова Г. Ф.**, **Жукова Э. В.**, **Пикуза Т. В.** Персонализированная медицина в акушерстве: настоящее и будущее . . . 226

Соколов А. В., **Рыкалина Е. Б.**, **Решетько О. В.** Фармакоэпидемиологический анализ антиаритмической терапии фибрилляции предсердий в стационаре . . . 226

Соколов А. Ю., **Любашина О. А.**, **Беркович Р. Р.** Изучение противомигренозной активности фиксированной комбинации декстрометорфана и хинидина в эксперименте и клинике . . . 227

Солгалова А. С., **Покровская Т. Г.** Изучение эндотелиопротективных эффектов нового комбинированного препарата «Бетасерк плюс» при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции . . . 227

Солдатов В. О. Оценка функции эндотелия с использованием витальной микроскопии при стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете . . . 228

Соломина А. С., **Немова Е. П.** Влияние бетаина на тератогенное действие циклофосфамида у крыс. . . . 228

Сорокина А. В., **Мирошкина И. А.**, **Волкова А. В.**, **Алексеева С. В.** Исследование острой токсичности препарата ГК-2 229

Сорокина А. В., **Мирошкина И. А.**, **Волкова А. В.**, **Захаров А. Д.**, **Алексеев И. В.**, **Качалов К. С.**, **Алексеева С. В.** Исследование хронической токсичности препарата ГК-2 . . . 229

Спасов А. А., **Бабкова В. А.**, **Ращенко А. И.**, **Васильев П. М.** Ингибирование неферментативного гликозилирования белков — новое направление поиска средств профилактики и лечения отдаленных осложнений сахарного диабета . . . 229

Спешилова С. А., **Ершиков С. М.**, **Синицина О. А.** Результаты пилотного тестирования по клинической фармакологии для проведения первичной аккредитации выпускников медицинских вузов . . . 230

Спирин Н. Н., **Киселева Е. В.** Особенности патогенетической терапии у больных рассеянным склерозом, имеющих аутоиммунную патологию щитовидной железы . . . 230

Стародубцева О. И., **Бережнова Т. А.**, **Преображенская Н. С.** «AnimalStatus» — регистрация данных состоянии животных в фармакологическом эксперименте . . . 231

Стаханова А. А., **Воскресенская О. Г.**, **Голубович В. П.**, **Каменский А. А.** Влияние хронического неонатального введения аналога АВП(6-9) — Ac-D-MPRG на поведение белых крыс в онтогенезе . . . 231

Сташина Е. В., **Зеленер А. О.**, **Байрамов А. А.**, **Шабанов П. Д.** Центральные модуляторные эффекты холиноблокаторов в раннем онтогенезе . . . 232

Степанова Д. С., **Чернов Дж.**, **Шимановский Н. Л.** Модуляторы активности метаболических ферментов и их транскрипционных факторов для лечения шванном и менингиом . . . 232

Столярова В. В. Влияние сочетанного применения иммуномодуляторов и антиоксидантов в комплексной терапии синдрома «сухого глаза» при дисфункции мейбомиевых желез . . . 233

Столярук В. Н., **Вититнова М. Б.**, **Цорин И. Б.**, **Ионова Е. О.**, **Надорова А. В.**, **Баронина Н. В.**, **Колик Л. Г.**, **Крыжановский С. А.** Изучение особенностей влияния длительного периодического приема алкоголя на функциональную активность сердца крыс . . . 233

Сулейманова Р. Р., **Левитан А. И.**, **Решетько О. В.** Анализ частоты возникновения побочных реакций у больных ревматоидным артритом на фоне приема болезнь-модифицирующих препаратов . . . 234

Султангазин Г. М., **Андреева А. В.**, **Николаева О. Н.** Влияние пробиотика Энзимспорин на колонизационную резистентность кишечника . . . 234

Султанова К. Т., **Бригадирова А. А.**, **Морковина Я. В.**, **Мальцев Д. В.**, **Яковлев Д. С. Семенова Ю. В.** Влияние нового 5-нт$_{2a}$-антагониста на кровоток в области средней мозговой артерии в условиях ишемии . . . 235

Суфианова Г. З., **Шапкин А. Г.**, **Хлёсткина М. С.** Сравнительная оценка профилактического и лечебного защитного эффектов цитидин 5′-дифосфохолина при моделировании фокальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс . . . 235

Суфианова Г. З., **Суфианов А. А.**, **Шапкин А. Г.**, **Хлёсткина М. С.** Использование цитиколина при проведении нейрохирургических вмешательств . . . 236

Суханов И. М., **Доротенко А. Р.**, **Долгорукова А. Н.**, **Бортников Н. С.**, **Дорофейкова М. В.**, **Гайнетдинов Р. Р.**, **Звартау Э. Э.** Антиаддиктивные свойства агонистов рецепторов следовых аминов 1-го подтипа . . . 236

Сухорукова Н. А., **Кудрин В. С.**, **Наркевич В. Б.**, **Салимов Р. М.**, **Ковалёв Г. И.** Изучение поведенческих и нейрохимических эффектов ноотропных препаратов у мышей с различным уровнем удержания внимания к объектам . . . 236

Сырцова М. А., **Оковитый С. В.** Влияние ингаляционно вводимых антилейкотриеновых препаратов на морфологические признаки воспаления в легких при экспериментальной бронхиальной астме . . . 237

Сысоев Ю. И., **Оковитый С. В.** Эффективность использования нового агониста альфа-2 адренорецепторов в острый период черепно-мозговой травмы у крыс . . . 237

Сычев Д. А. От персонализированной к прецизионной медицине: взгляд клинического фармаколога . . . 238

Сюбаев Р. Д., **Енгалычева Г. Н.**, **Горячев Д. В.**, Экспертные подходы к оценке результатов доклинического изучения фармакологической безопасности лекарственных средств . . . 238

Сюняков Т. С., **Незнамов Г. Г.**, **Золотов Н. Н.** Связь активности дипептидилпептидазы-IV с терапевтической экспозицией афобазола при тревожных расстройствах: проверка гипотезы . . . 239

Таллерова А. В., **Поварнина П. Ю.**, **Гудашева Т. А.**, **Середенин С. Б.** Антидепрессивный эффект дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 в модели депрессии у мышей, вызванной социальным стрессом . . 239

Таллерова А. В., **Поварнина П. Ю.**, **Гудашева Т. А.**, **Середенин С. Б.** Оценка выраженности антидепрессивной активности дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 при субхроническом и хроническом введении . . . 240

Тарасова А. П. Инкретиномиметики: новые возможности оптимизации выживаемости ишемизированных тканей . . . 240

Тарасова А. Ю., **Перепелкина О. В.**, **Полетаева И. И.** Мыши, селектированные на разный вес мозга: вариабельность реакций на фармакологические препараты . . . 241

Тарасюк А. В., **Сазонова Н. М.**, **Поварнина П. Ю.**, **Гудашева Т. А.** Синтез дипептидного миметика 2-й петли мозгового нейротрофического фактора и изучение его антидепрессивной активности . . . 241

Таштанбекова Ч. Б., **Кораблева А. А.**, **Зиганшина Л. Е.** Сравнительный анализ частоты проведения и временных характеристик различных видов анестезии при кесаревом сечении в интервале 20 лет . . . 242

Тилекеева У. М., **Ускенбаев Т.** Влияние противотуберкулезных препаратов на орган зрения детей . . . 242

Титов Д. С., **Якушева Е. Н.** Влияние вилдаглиптина на ABCB1 белок-транспортер на фоне аллоксан-индуцированного сахарного диабета 2-го типа . . . 243

Титович И. А., **Сысоев Ю. И.**, **Болотова В. Ц.**, **Кимаев А. Н.** Влияние нового производного аминоэтанола на координацию движений после ишемического повреждения головного мозга у крыс . . . 243

Тишин А. Н., **Покровский М. В.**, **Якушев В. И.**, **Тишина О. М.**, **Криворученко В. Б.** Доклиническое изучение монтмориллонит-содержащего энтеросорбента на модели хронического токсического поражения печени . . . 244

Тишина О. М., **Покровский М. В.**, **Тишин А. Н.**, **Якушев В. И.** Изучение активности энтеросорбента на основе монтмориллонита при моделировании экспериментальной диареи . . . 244

Тишков С. В., **Блынская Е. В.**, **Алексеев К. В.** Разработка лиофилизата для инъекционного применения на основе дипептида ГК-2 . . . 244

Толкач П. Г., **Башарин В. А.**, **Никишин А. С.** Экспериментальная оценка эффективности профилактического применения цитохрома С при остром отравлении оксидом углерода . . . 245

Томова Т. А. ,**Замощина Т. А.** Является ли Gly-Pro стресс-лимитирующим агентом в отношении желудочной секреции? . 245

Трещалин И. Д., **Голибродо В. А.**, **Трещалин М. И.**, **Козлов Д. Г. Яроцкий С. В.**, **Переверзева Э. Р.** Доклиническая оценка безопасности рекомбинантного модифицированного глюкагоно-подобного пептида человека рмГПП-1, обладающего пролонгированным действием . . . 246

Трошина М. В., **Петухова Н. Ф.**, **Цублова Е. Г.**, **Яснецов Вик. В.**, **Скачилова С. Я.** Исследование антигипоксических свойств новых производных азотсодержащих гетероциклических соединений . . . 246

Турилова А. И., **Авдюнина Н. И.**, **Грушевская Л. Н.**, **Пятин Б. М.** Антиаритмическая активность производных адамант-2-иламидов алкиламинокарбоновых кислот . . . 247

Туховская Е. А., **Исмаилова А. М.**, **Шайхутдинова Э. Р.**, **Паликов В. А.**, **Паликова Ю. А.** Оценка специфической фармакологической активности новых антикоагулянтов на примере изучения эффектов известных антикоагулянтов . . 247

Туховская Е. А., **Исмаилова А. М.** Моделирование стрессового недержания мочи у самок крыс Spraque Dawley методом двусторонней денервации уретры электрокоагуляцией половых нервов . . . 248

Тюренков И. Н., **Куркин Д. В.**, **Волотова Е. В.**, **Бакулин Д. А.**, **Логвина Е. О.**, **Верхоляк Д. В.** Агонисты рецепторов GPR-119 — новый класс гипогликемических средств . . . 248

Ураков А. Л. Отбеливатели кровоподтеков, гематом и пятен крови. История формирования новой фармакологической группы средств, перечень препаратов, механизм их действия и показания к применению . . . 249

Ураков А. Л., **Уракова Н. А.**, **Гадельшина А. А.**, **Габдрафиков Р. Р.**, **Габдрафиков Д. Р.** Разработка косметического средства для отбеливания синяка под ногтем . . . 249

Уракова Н. А., **Гадельшина А. А.**, **Габдрафиков Р. Р.**, **Габдрафиков Д. Р.** Разработка нового косметического средства для ухода за кожей лица после выдавливания угрей . . . 249

Усов К. И., **Гуськова Т. А.**, **Юшков Г. Г.** Новые подходы к выявлению нежелательных эффектов лекарственных средств в условиях экспериментальных токсикологических исследований . . . 250

Фархутдинова Е. Ф., **Муфазалова Н. А.**, **Муфазалова Л. Ф.**, **Крашенинникова С. В.**, **Гирфанова А. С.** Коррекция интерфероном альфа-2b иммуно- и гепатотоксических эффектов четыреххлористого углерода . . . 251

Фастова О. Н., **Лузин В. И.** Влияние мексидола и натрия селенита на ультраструктуру регенерата большеберцовой кости, формирующегося после 60-суточного употребления натрия бензоата . . . 251

Фатеев И. В., **Быков В. Н.**, **Владимирова О. О.**, **Алексеева И. И.**, **Федонюк В. П.** Влияние ипидакрина на гистоморфологию скелетной мышцы на фоне выполнения интенсивных физических нагрузок. . . . 252

Федоров В. Н., **Смирнов Н. А.**, **Вдовиченко В. П.**, **Андреева Л. А.**, **Мясоедов Н. Ф.** Препараты на основе регуляторных пептидов — новый класс лекарственных средств? . . . 252

Федоров В. Н., **Петровский А. К.**, **Петровская А. Ю.**, **Федорова Т. Б.**, **Вдовиченко В. П.**, **Кербенёв Э. Е.**, **Смирнов Н. А.**, **Андреева Л. А.**, **Мясоедов Н. Ф.** Гепатопротекторы в ряду глипролинов. . . . 253

Федоров В. Н., **Вдовиченко В. П.**, **Зубова Т. А.**, **Андреева Л. А.**, **Мясоедов Н. Ф.** Нейропротективные свойства олигопептидов . . . 253

Федорова Е. П., **Неупокоева О. В.**, **Ермолаева Л. А**, **Филонова М. В.**, **Чурин А. А.** Миелотоксичность паклитаксела в отдаленные сроки после его применения . . . 253

Федорова А. В., **Еримбетов К. Т.**, **Бондаренко Е. В.**, **Гончарова А. Я.**, **Фрог Е. С.** Разработка наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона . . . 254

Федорович С. В., **Дубовская Т. Г.**, **Гриневич С. В.** Метаботропные пресинаптические рецепторы рН как потенциальная фармакологическая мишень для коррекции нейронального метаболизма. . . . 254

Федотова И. Б., **Сурина Н. М.**, **Полетаева И. И.** Аудиогенная эпилепсия — экспериментальная модель судорожного состояния . . . 255

Федотчева Т. А., **Ржезников В. М.**, **Шимановский Н. Л.** Митохондриальная пора как мишень действия лекарственных средств стероидной структуры с гормональным действием . . . 255

Ферубко Е. В., **Лупанова И. А.**, **Колхир В. К.**, **Курманова Е. Н.**, **Дул В. Н.**, **Даргаева Т. Д.**, **Трумпе Т. Е.**, **Панина М. И.**, **Мизина П. Г.**, **Сидельников Н. И.** Изучение некоторых фармакологических свойств винограда культурного листьев красных экстракта сухого . . . 256

Филимонова М. В., **Шевченко Л. И.**, **Макарчук В. М.**, **Чеснакова Е. А.**, **Шевчук А. С.**, **Филимонов А. С.** Разработка нового вазопрессорного средства лечения гипотонических расстройств на основе ингибитора синтаз оксида азота . . . 256

Филиппова О. В. Фармакотерапия зависимости от табака: современное состояние и перспективы . . . 257

Филонова М. В., **Федорова Ю. С.**, **Береговых Г. В.**, **Чурин А. А.** Фармакологическая активность фурокумаринов, выделенных из клеточной культуры болиголова пятнистого (Conium maculatum L.) . . . 257

Фуфлыгина М. Н. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы на ранних стадиях лечения химиоиндуцированной алопеции . . . 258

Харина В. И. Оценка действия лекарственных средств в реальном времени . . . 258

Хафизьянова Р. Х., **Алеева Г. Н.**, **Бурыкин И. М.** Фармакоэкономические детерминанты качества лекарственной терапии . . . 259

Хлопонин Д. П., **Кротова Ю. Н.**, **Хлопонин П. А.**, **Макляков Ю. С.**, **Ганцгорн Е. В.** Морфологический анализ проявлений кардиопротекторной активности α, β-адреноблокатора карведилола при регенераторно-пластической сердечной недостаточности у крыс . . . 259

Хлопонин Д. П., **Ганцгорн Е. В.**, **Хлопонин П. А.**, **Саенко Н. Ю.** Структурно-ультраструктурный анализ нейропротекторной активности ноотропов и их комбинаций с мелаксеном при экспериментальной ишемии головного мозга у крыс . 260

Хохлов А. А., **Сычев Д. А.** Влияние различных вариантов генотипа аллельного гена SLCO1B1*5 на развитие плейотропных эффектов, безопасность применения аторвастатина . . . 260

Хохлов А. Л. Инсулинотерапия и сердечно-сосудистые осложнения . . . 261

Хохлов А. Л., **Лилеева Е. Г.** Анализ качества планирования и проведения исследований биоэквивалентности . . . 261

Хохлов А. Л., **Поздняков Н. О.**, **Мирошников А. Е.** Клинико-фармакогенетический подход к выбору дозировок периндоприла . . . 261

Хохлов А. Л., **Рыбачкова Ю. В.** Значение превентивной медицины при хронической сердечной недостаточности. . . . 262

Хохлов А. Л., **Чудова Н. В.**, **Цызман Л. Г.** Обсуждение этической стороны клинических исследований. . . . 262

Хохлов А. Л., **Яичков И. И.**, **Джурко Ю. А.**, **Шитов Л. Н.** Подходы к анализу веществ, содержащих в структуре фенольные гидроксилы, при проведении биоаналитических исследований . . . 263

Хухарева Д. Д., **Суханова Ю. А.**, **Себенцова Е. А.**, **Бобров М. Ю.**, **Левицкая Н. Г.** Коррекция негативных последствий нормобарической неонатальной гипоксии у крыс препаратом N-арахидоноилдофамин . . . 263

Цорин И. Б., **Смирнова С. Л.**, **Столярук В. Н.**, **Вититнова М. Б.**, **Колик Л. Г.**, **Крыжановский С. А.**, **Рощевская И. М.** Аномальная деполяризация пейсмекеров в области лакун легочных вен как источник аритмогенеза у крыс со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией . . . 263

Черных И. В., **Щулькин А. В.**, **Мыльников П. Ю.**, **Гацанога М. В.**, **Есенина А. С.**, **Якушева Е. Н.** Влияние мексидола на функциональную активность гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере головного мозга крыс . . . 264

Чернышева Г. А., **Смольякова В. И.**, **Коврижина А. Р.**, **Хлебников А. И.**, **Аточин Д. Н.**, **Щепеткин И. А.**, **Плотников М. Б.** Нейропротекторные эффекты нового ингибитора JNK из группы инденохиноксалинов . . . 264

Чернякова И. В., **Надорова А. В.**, **Колик Л. Г.** Новый противпаркинсонический препарат гимантан повышает болевой порог при моделировании соматической боли у мышей C57BL/6 . . . 265

Чистякова Е. Ю., **Оковитый С. В.** Влияние сукцинат- и кетоглутаратсодержащих соединений диметиламиноэтанола на статическую и динамическую выносливость мышей . . . 265

Чичкова Н. В., **Фисенко В. П. Кукес В. Г.**, **Игнатьев И. В.** Полиморфизм гена β_2-адренорецепторов и фенотипические особенности бронхиальной астмы . . . 266

Чурин А. А., **Фомина Т. И.**, **Ермолаева Л. А.**, **Ветошкина Т. В.**, **Дубская Т. Ю.**, **Воронова О. Л.**, **Федорова Е. П.**, **Неупокоева О. В.** Проблема дозы в экспериментальном токсикологическом исследовании . . . 266

Шабанов П. Д. Антагонисты рецепторов OXR1 как новый класс антинаркотических средств . . . 267

Шамакина И. Ю., **Анохин П. К.**, **Проскурякова Т. В.**, **Шохонова В. А.**, **Разумкина Е. В.**, **Веретинская А. Г.**, **Анохина И. П.** Агонисты дофаминовых рецепторов в терапии алкогольной зависимости: перспективы и ограничения . . . 267

Шарапов В. И., **Грек О. Р.**, **Иванова В. В.** Гепатопротекторный эффект водно-спиртового экстракта из нативной бересты при интоксикации тетрахлорметаном . . . 268

Шаронов Г. В. Пространственная организация и механические свойства лиганд-рецепторных комплексов: новые возможности для регуляции фармакологической активности . . . 268

Шварц Г. Я. Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция . . . 268

Швырева Е. А., **Маслова М. В.**, **Граф А. В.**, **Маклакова А. С.**, **Соколова Н. А.**, **Каменский А. А.**, **Мясоедов Н. Ф.** Модифицированные фрагменты обестатина FNAPVEP и FNAPEP: сравнение влияния на массу тела, поведение и болевой порог . . . 269

Шевченко В. П., **Шевченко К. В.**, **Нагаев И. Ю.**, **Андреева Л. А.**, **Мясоедов Н. Ф.** Фармакокинетические характеристики пептидов АКТГ(6-9)-PGP и 5-oxo-Pro-Arg-Pro . . . 270

Шевченко К. В., **Вьюнова Т. В.**, **Рыбалкина Е. Ю.**, **Андреева Л. А.**, **Нагаев И. Ю. Шевченко В. П. Безуглов В. В.**, **Акимов М. Г.**, **Ушакова Н. А.**, **Мясоедов Н. Ф.** Изучение цитотоксичности пептида 5-oxo-Pro-Arg-Pro . . . 270

Шевченко Р. В., **Новицкий А. А.**, **Бочков П. О.**, **Грибакина О. Г.**, **Жердев В. П.** Валидация методики количественного определения соединения ГМЛ-1 в плазме крови крыс с использованием хроматомасс-спектрометрии . . . 270

Шекунова Е. В., **Кашкин В. А.**, **Мужикян А. А.**, **Макарова М. Н.**, **Макаров В. Г.** Оценка нейропротективного действия модифицированного эксенатида на модели диабетической нейропатии у крыс . . . 271

Шимановский Н. Л. Эволюция представлений о механизмах действия лекарственных веществ: от молекул к фармакоэпигеномике . . . 271

Шимширт А. А., **Калинина Т. С.**, **Королёв А. О.**, **Кудряшов Н. В.**, **Волкова А. В.**, **Воронина Т. А.** Изучение анксиолитического эффекта диазепама и афобазола у мышей BALB/c в условиях острого плавательного стресса . . . 272

Шмалий А. В., **Павлова Л. Е.**, **Чугуев Ю. П.**, **Коваленко В. В.**, **Федорченко В. И. Лапин Б. А.** Особенности формирования алкогольной мотивации при 23-х месячном потреблении этанола макаками резус . . . 272

Шредер О. В., **Мокрова Е. Д.**, **Забродина В. В.**, **Дурнев А. Д.** Оценка эффективности афобазола в коррекции когнитивных нарушений в контексте межполушарной асимметрии мозга у пренатально алкоголизированных крыс . . . 273

Шугаева К. Я., **Омаров Ш. М.**, **Шамилова С. Г.**, **Атаева З. Н.** Современный антагонист рецепторов ангиотензина — азилсартан медоксомил в лечении больных гипертонической болезнью . . . 273

Шушпанова Т. В., **Новожеева Т. П.**, **Мандель А. И.**, **Бохан Н. А.** Терапевтическая эффективность оригинального инновационного антиконвульсанта галодиф у больных с алкогольной аддикцией . . . 274

Щербакова Н. М., **Спасов А. А.** Использование электронных учебных модулей в преподавании фармакологии в медицинском ВУЗе . . . 274

Щулькин А. В., **Якушева Е. Н.**, **Черных И. В.**, **Мыльников П. Ю.** Влияние препаратов половых гормонов на функционирование гликопротеина-Р . . . 275

Юдина Д. В., **Лунин В. А.**, **Алексеев В. К.**, **Седова М. Ю.** Влияние микронизации на растворимость оригинальной фармацевтической субстанции ГМЛ-1 . . . 275

Юдина Д. В., **Блынская Е. В.**, **Алексеев К. В.** Разработка состава и технологии таблетированной лекарственной формы с анксиолитическим действием . . . 276

Юнцев С. В., **Белозерцев Ю. А.** Влияние донатора окиси азота растительного происхождения на когнитивные функции добровольцев . . . 276

Юшкова Т. А., **Жигалова О. О.** Анализ поведенческой активности экспериментальных животных, перенесших психо-эмоциональный стресс . . . 277

Ягубова С. С., **Анисина Е. А.**, **Жанатаев А. К.**, **Островская Р. У.** Оригинальный пептидомиметик NGF, ГК-2 ослабляет цитотоксический эффект стрептозотоцина в отношении клеток поджелудочной железы . . . 277

Яковлев Д. С., **Мальцев Д. В.**, **Морковина Я. В.**, **Султанова К. Т.**, **Мирошников М. В.**, **Бригадирова А. А.** Мишень-ориентированный подход к разработке лекарственных средств для лечения мигрени . . . 278

Яковлева Е. Е., **Хныченко Л. К**, **Шабанов П. Д.**, **Лосев Н. А.** Психотропная активность нового производного флуоренкарбоновой кислоты . . . 278

Якусевич В. В. Профилактика сердечно-сосудистых катастроф с помощью фиксированных комбинаций лекарственных средств . . . 279

Якушева Е. Н., **Щулькин А. В.**, **Черных И. В.**, **Гацанога М. В.**, **Попова Н. М.** Методы оценки принадлежности лекарственных препаратов к субстратам, индукторам и ингибиторам ABCB1-белка . . . 279

Яркова М. А., **Мокров Г. В.** 18 кДа транслокаторный белок (TSPO) — новая фармакологическая мишень психотропных эффектов . . . 280

Ярославцева Т. С., **Блохина Е. А.**, **Крупицкий Е. М.**, **Вербицкая Е. В.**, **Звартау Э. Э.**, **Палаткин В. Я.**, **Бушара Н. М.** Летальные передозировки среди ВИЧ-инфицированных пациентов с синдромом зависимости от опиоидов, прошедших детоксикацию: роль налтрексона в превенции . . . 280

Авторский указатель . . . 281