

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Министерство здравоохранения Республики Татарстан
Российская академия медицинских наук
Российское научное общество фармакологов
НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН
Научный совет по фармакологии РАМН
Казанский государственный медицинский университет
Академия наук Республики Татарстан
Казанский (Приволжский) федеральный университет

IV съезд фармакологов России
«Инновации в современной фармакологии»

МАТЕРИАЛЫ СЪЕЗДА

18 – 21 сентября 2012 года

Республика Татарстан
г. Казань
гостиница «Корстон-Казань»

Научный комитет съезда

Сопредседатели: Д. А. Харкевич (Москва), С. Б. Середенин (Москва)

Заместители председателя: Ю. Д. Игнатов (Санкт-Петербург), В. И. Петров (Волгоград),
Р. С. Гараев (Казань), А. У. Зиганшин (Казань), Е. А. Вальдман (Москва)

Ответственный секретарь: В. А. Крайнева (Москва)

Члены научного комитета:

Е. К. Алехин (Уфа)	А. В. Кропотов (Владивосток)
Э. Б. Арушанян (Ставрополь)	В. Г. Кукес (Москва)
Ю. А. Белозерцев (Чита)	Ю. С. Макляков (Ростов-на-Дону)
Ю. Б. Белоусов (Москва)	О. С. Медведев (Москва)
В. М. Брюханов (Барнаул)	И. Б. Михайлов (Санкт-Петербург)
А. И. Венгеровский (Томск)	Г. Г. Незнамов (Москва)
П. А. Галенко-Ярошевский (Краснодар)	В. Е. Новиков (Смоленск)
Р. Г. Глушков (Москва)	К. М. Резников (Воронеж)
А. Д. Дурнев (Москва)	Н. С. Сапронов (Санкт-Петербург)
А. М. Дыгай (Томск)	Л. Н. Сернов (Москва)
Г. И. Дьячук (Санкт-Петербург)	А. А. Спасов (Волгоград)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)	Д. А. Сычев (Москва)
Л. Е. Зиганшина (Казань)	В. П. Фисенко (Москва)
А. В. Иванов (Казань)	П. Д. Шабанов (Санкт-Петербург)
М. Н. Ивашев (Пятигорск)	Н. Л. Шимановский (Москва)
Н. Н. Каркищенко (Москва)	В. В. Яснецов (Москва)
И. Г. Козлов (Москва)	

Локальный организационный комитет съезда

Сопредседатели:

А. С. Созинов — ректор Казанского государственного медицинского университета

А. З. Фаррахов — министр здравоохранения Республики Татарстан

Р. С. Гараев — зав. кафедрой фармакологии Казанского государственного медицинского университета

А. У. Зиганшин — зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета КГМУ

Члены оргкомитета:

А. З. Байчурина — профессор кафедры фармакологии КГМУ

И. Р. Гафуров — ректор Казанского (Поволжского) Федерального университета

А. В. Иванов — директор Федерального центра токсикологической и радиационной безопасности

Л. Н. Залялютдинова — профессор кафедры фармакологии КГМУ

Л. Е. Зиганшина — зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии К(П)ФУ

К. Ш. Зыятдинов — ректор Казанской государственной медицинской академии

А. П. Киясов — проректор Казанского государственного медицинского университета

А. М. Мазгаров — президент Академии наук Республики Татарстан

А. Г. Овчинникова — доцент кафедры фармакологии КГМУ

И. И. Семина — профессор кафедры фармакологии КГМУ

Д. Г. Семенихин — зав. кафедрой клинической фармакологии КГМА

М. Я. Тремасов — зав. отделом токсикологии Федерального центра токсикологической и радиационной безопасности

В. Н. Хазиахметова — доцент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии К(П)ФУ

Р. Х. Хафизьянова — профессор кафедры фармакологии КГМУ

Е. В. Шиловская — доцент кафедры фармакологии КГМУ

Ф. Ф. Яркаяева — заместитель министра здравоохранения Республики Татарстан

Ответственный секретарь: Р. Р. Камалиев

Методы. Специфические ферментные биотест-системы *in vitro*, позволяющие оценить прямое влияние фитопрепаратов (1 – 100 мкг/мл) на некоторые ключевые ферменты, обеспечивающие нормальную жизнедеятельность организма, такие как глутатион-редуктаза (ГР), каталаза (КАТ), NADPH-оксидаза, глутатионтрансфераза (ГТФ), монооксигеназная система цитохрома P450 (с использованием гомогената печени крысы), пируваткиназа (ПК).

Результаты. Установлено, что Простанорм дозозависимо угнетает (на 45 – 75 %) скорость ГР и КАТ реакций *in vitro*, что свидетельствует о возможном проявлении препаратом антимикробной активности. В тоже время, Фито Ново-Сед и Ангионорм оказывают непосредственное активирующее влияние (30 – 90 % от контроля) на ГР, существенно не изменяя скорость КАТ реакции. Эти результаты доказывают, что Фито Ново-Сед и Ангионорм обладают свойствами лиганда ГР, ключевого фермента антиоксидантной защиты. Простанорм и, в большей степени, Фито Ново-Сед увеличивают скорость NADPH-оксидазной реакции в гомогенате спокойных полиморфно-ядерных лейкоцитов, что свидетельствует об их иммуноактивирующих свойствах. Показано, что Ангионорм содержит активаторы ПК, дозозависимо увеличивая (до 70 % от контроля) скорость ПК-й реакции в условиях опытов *in vitro*. В сочетании с активирующим влиянием на ГР, полученные результаты свидетельствуют о стимулирующем влиянии на тонус мышц и вентонизирующих свойствах Ангионорма. Все три препарата обладают антитоксическими и гепатопротекторными свойствами, активируя ключевые ферменты биотрансформации и детоксикации — монооксигеназную систему цитохрома P450 и ГТФ (Фито Ново-Сед > Простанорм > Ангионорм). Установленные в условиях *in vitro* фармакологические свойства фитопрепаратов подтверждены при проведении экспериментальных и клинических исследований.

Выводы. Специфические ферментные биотест-системы позволяют в условиях *in vitro* быстро и доказательно оценить как направленность фармакологического действия комплексных фитопрепаратов, так и механизмы реализации их фармакологических свойств.

Оценка острой суточной токсичности нового вещества с психотропной активностью ПИР-03-72

Е. В. Выприцкая

НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград

Целью данного исследования явилось оценка острой суточной токсичности нового вещества (производного 2-тиоурацила) с психотропной активностью под лабораторным шифром ПИР-03-72.

Эксперименты проводились на 80 белых мышах (самцах и самках) массой 22 – 25 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Вещество ПИР-03-72 вводили внутривентриально в дозах от 100 до 650 мг/кг. Изучение острой суточной токсичности (определение LD₅₀) вещества проводили по методу Личфилда и Вилкоксона. Полученные данные обрабатывали математическим методом вариационной статистики с применением критериев Стьюдента и Вилкоксона – Манна – Уитни.

Введение вещества в дозах 100 – 150 мг/кг не вызывало изменений в психоневрологическом статусе животных и их гибели, но потенцировало повышение ректальной температуры (в пределах 1,5 °С). Под действием вещества в дозах от 200 до 300 мг/кг отмечалось повышение спонтанной двигательной активности и возбудимости с сохранением повышенной ректальной температуры и увеличением частоты дыхания. Гибель животных составляла 20 % (самки), 40 % (самцы) в первые сутки. После введения ПИР-03-72 в дозах от 350 до 500 мг/кг дозозависимо наблюдалось снижение частоты дыхания, температура оставалась повышенной. Гибель животных составляла 60 % (самки), 80 % (самцы) в первые сутки, в последующие сутки летального исхода не наблюдалось. После введения ПИР-03-72 в летальных дозах (от 550 мг/кг) через 5 – 10 минут фиксировались случаи «бокового положения», наблюдался тремор, тонические судороги. При этом температура тела постепенно снижалась, а частота дыхания увеличивалась в первый час, затем резко угнеталась. Гибели животных предшествовали адинамия, боковое положение, угнетение дыхания, снижение ректальной температуры. Летальный исход составлял 100 %. Результаты расчета величин LD₅₀ по методу Личфилда и Вилкоксона со-

ставили: 1) самцы — LD₅₀ 220,04 (116,86 – 414,30) мг/кг, соотношение LD₅₀/ED₅₀ составило 44,01; 2) самки — LD₅₀ 343,08 (245,05 – 480,32) мг/кг, соотношение LD₅₀/ED₅₀ составило 68,67.

Таким образом, полученные результаты оценки острой суточной токсичности соединения ПИР-03-72 позволяют отнести это соединение к группе умеренно токсичных веществ по классификации, предложенной И. В. Саноцким и И. П. Улановой.

Эффективность натрий-, кальций-, железо- полигалактуроната при постгеморрагической анемии

А. Б. Выштакалюк¹, С. Т. Минзанова¹, Л. Г. Миронова¹, В. Ф. Миронов¹, К. В. Холин¹, М. В. Хахина², С. Ф. Хабибрахманова², В. В. Зобов^{1,2}

¹ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова» КазНЦ РАН, Казань;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Цель. Исследовать влияние натрий-, кальций-, железо- полигалактуроната на восстановление гематологических показателей при постгеморрагической анемии.

Методы. Проведены 2 эксперимента: 1 опыт на 24 лабораторных крысах массой 170 – 200 г, 2 опыт — на 12 крысах массой 230 – 340 г. У лабораторных животных моделировали постгеморрагическую анемию путем повторных кровопусканий из хвостовой вены. В 1 эксперименте кровопускание общим объемом 2,5 – 3 % от массы животных делали на 1 и 3 день опыта. Во 2 эксперименте кровопускание объемом 1 % от массы тела делали на 1 и 6 день опыта. В 1 опыте натрий-, кальций-, железо- полигалактуронат давали животным в виде болюсов в дозах 250 и 500 мг/кг. Во 2 опыте препарат вводили в питьевую воду в виде раствора в дозе 25 мг/кг. В обоих экспериментах исследовали динамику восстановления гематологических показателей.

Результаты. В 1 опыте на 11 день у животных во всех группах наблюдали изменения гематологических показателей, характерные для анемии: снижение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов и числа лейкоцитов. В группах, получавших натрий-, кальций-, железо- полигалактуронат, снижение гематологических показателей было менее выраженным по сравнению с контролем. В контроле на 11 день опыта по сравнению с исходными показателями концентрация гемоглобина была ниже на 13,6 %, число эритроцитов на 20,8 % и число лейкоцитов на 18 %, соответственно. В опытных группах, получавших 250 и 500 мг/кг натрий-, кальций-, железо- полигалактуроната, снижение концентрации гемоглобина было на 10,8 и 7,3 %, числа эритроцитов на 15,9 и 11,5 %, числа лейкоцитов на 17 и 12 %, соответственно. На 21 день в контрольной группе исследованные показатели оставались ниже исходного уровня на 8,7 – 9,9 %. В опытных же группах гематологические показатели к 21 дню восстанавливались и превышали исходный уровень на 1,8 – 4,4 %. Во 2 опыте в контрольной группе на 6 день снизился по сравнению с исходным уровнем концентрация гемоглобина на 8,8 % и число эритроцитов на 19,9 %, соответственно. В опытной группе на 6 день концентрация гемоглобина и число эритроцитов снизились лишь на 2,7 и 2,8 %, соответственно. На 14 день в контроле число эритроцитов оставалось ниже нормы на 5,6 %. В опытной группе на 14 день уровень гемоглобина был выше исходных значений на 12,6 %, а число эритроцитов — на 3,3 %.

Выводы. Применение натрий-, кальций-, железо- полигалактуроната в дозах 25, 250 и 500 мг/кг приводит к восстановлению гематологических показателей у лабораторных животных при кровопотере, а также предотвращает развитие анемии.

Оценка отдаленных результатов повторного курса лечения димефосфоном больных хронической ревматической болезнью сердца

Газизов Р. М.

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», Казань

Цель. Изучение динамики показателей состояния иммунитета у больных хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС)

нием выброса норадреналина, а с торможением его обратного захвата в синапсах центральной нервной системы. Это позволяет предположить, что один из механизмов антиамнестического действия соединения ПИР-98-34 связан с его центральным адrenomо-позитивным эффектом. Не выявлено достоверных отличий между контрольной и опытными группами на модели 5-окситриптофаниндуцированного гиперкинеза, что позволяет сделать вывод об отсутствии у соединения ПИР-98-34 влияния на серотонинергические структуры мозга. ПИР-98-34 достоверно усиливает эффект ареколина, проявляя таким образом отчетливое центральное холинпозитивное действие.

Выводы. Ноотропная активность соединения ПИР-98-34 обусловлена его центральным холиномиметическим, дофамино- и адренопозитивным и действием.

Оценка действия феназепама при совместном введении с налоксоном на поведение мышей с высоким и низким уровнем эмоциональности

А. В. Надорова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

В комплексе нейрохимических механизмов формирования тревоги важная роль принадлежит опиатной (ОС) системе мозга. Целью настоящей работы является изучение влияния классического бензодиазепинового транквилизатора феназепама у мышей C57Bl/6 и BALB/c на фоне введения налоксона для выявления зависимости действия противотревожных средств от состояния ОС при различных фенотипах эмоционально — стрессовой реакции.

Эксперименты выполнены на мышках-самцах инбредных линий с разной реакцией на эмоциональный стресс (BALB/c, C57Bl/6). Поведение мышей оценивали в тесте «открытое поле» (ОП) в модификации П. М. Бородина. Изменения рецепции бензодиазепинов исследовали методом радиолигандного анализа по способности связываться [³H]-флунитразепама с мембранами P₁ + P₂ фракций головного мозга мышей C57Bl/6 и BALB/c. Налоксон гидрохлорид в водном растворе вводили однократно в дозе 10 мг/кг за 5 мин до введения феназепама. Феназепам в дозе 0,075 мг/кг вводили однократно в водно-твиновом растворе за 30 мин до тестирования. Для радиолигандных исследований препарат налоксон гидрохлорид вводили однократно в дозах 1 и 10 мг/кг в водном растворе за 30 мин до декапитации. Контролем служили животные, получавшие дистиллированную воду в эквивалентных объемах. Статистическую обработку результатов проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни и t-критерия Стьюдента. Выбор метода анализа осуществлялся в зависимости от вида распределения данных (критерий Шапиро – Уилка).

Установлено, что налоксон увеличивает двигательную активность мышей BALB/c в ОП и снижает ее у C57Bl/6. При совместном введении налоксон увеличивает активирующее влияние феназепама на поведение в ОП мышей BALB/c и вызывает тенденцию к повышению седативного эффекта у мышей C57Bl/6. Налоксон стимулирует рецепцию [³H]-флунитразепама у BALB/c и достоверно увеличивает связывание радиолиганда у C57Bl/6.

Налоксон вызывает изменения, приводящие к увеличению связывающей способности бензодиазепинового участка ГАМК_A рецептора, что обеспечивает его анксиолитическое действие и однонаправленный эффект с бензодиазепиновыми транквилизаторами в зависимости от фенотипа ответа на эмоциональный стресс.

Гепатопротекторная активность препарата ксимедон

Н. Г. Назаров^{1/2}, А. Б. Выштакалюк¹, И. В. Зуева², А. В. Ланцова¹, О. А. Миннеханова¹, Д. В. Бусыгин², В. С. Резник¹, В. В. Зобов^{1/2}

¹ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова» КазНЦ РАН, Казань;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Цель. Исследование гепатопротекторных свойств отечественного лекарственного средства Ксимедона, позволяющее расширить представление о спектре его фармакологической активности,

имеющем прямое отношение к повышению адаптации организма человека к экстремальным факторам окружающей среды.

Методы. Эксперименты проведены на 30 лабораторных крысах массой 250 – 400 г и 45 мышках массой 12 – 27 г. У животных моделировали токсический гепатит путем подкожного (2 мл/кг) или перорального (4 или 5 мл/кг) введения раствора CCl₄ в оливковом масле при объемном соотношении 1:1. Опытным группам перорально вводили ксимедон в дозах 5, 10, 50 и 100 мг/кг: в течение 4 дней за 1 ч до подкожного введения раствора CCl₄ (1 схема) и в течение 4 дней перед однократным пероральным введением раствора CCl₄ (2 схема). Контрольным группам, подвергнутым аналогичному воздействию CCl₄ вводили воду.

Результаты. При введении ксимедона в дозе 50 мг/кг вдвое снижалась смертность мышей в опытах, проводимых по схеме 2 (смертность в контроле 80 %, в опытной группе 40 %) и не наблюдалась потеря массы мышей в опытах, проводимых по схеме 1 (в контроле прирост массы составил 0,29 ± 0,04 г в сутки, в опытной группе 1,08 ± 0,10 г в сутки, различия достоверны при *p* < 0,001). При исследовании биохимических показателей крови в контрольной группе крыс (схема 1) выявлены изменения по сравнению с нормативом, свидетельствующие о нарушении синтетической функции и разрушении печеночных клеток — снижение глюкозы, повышение активности трансаминаз (*p* < 0,01) — АЛТ и АСТ. В опытных группах крыс, получавших ксимедон (50 мг/кг), при аналогичном воздействии CCl₄, различия с нормой были статистически не достоверными. При гистологическом исследовании печени показано, что у животных, которым для профилактики токсического поражения печени вводили ксимедон, степень морфологических нарушений была менее выражена по сравнению с контролем.

Выводы. Впервые показано, что лекарственный препарат ксимедон проявляет гепатопротекторные свойства: снижается тяжесть токсического поражения печени, вызываемого CCl₄; восстанавливаются биохимические показатели крови, характеризующие состояние печени.

Исследование влияния новых аналогов лекарственного средства ксимедон на физическую работоспособность лабораторных крыс

Н. Г. Назаров^{1/2}, И. В. Зуева², А. В. Ланцова¹, А. А. Савельев², В. Э. Семенов¹, И. В. Галяметдинова¹, В. С. Резник¹, В. В. Зобов^{1/2}

¹ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова» КазНЦ РАН, Казань;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Цель. Исследование стимулирующего влияния новых производных лекарственного средства ксимедон на физическую работоспособность лабораторных крыс.

Методы. Проведены эксперименты по методике «принудительного плавания до полного отказа» (С. А. Dawson, S. A. Horvath) в условиях острого (однократного; *per os*) и курсового (многократного; *per os*) введения соединений белым лабораторным крысам. Оценка влияния соединений на физическую работоспособность осуществлялась по изменению времени плавания животных при температуре воды 29 – 30 °С с грузом 7 % от массы тела. С целью выявления соединений-лидеров статистическую обработку данных проводили двумя способами: по общепринятым непараметрическим тестам Манна – Уитни и Вилкоксона, а также в статистической среде R 2.13.0 с использованием обобщенной линейной модели с гамма-распределением; для дополнительного контроля использовались непараметрические перестановочные тесты (ANOSIM) из пакета «vegan» в той же среде.

Результаты. При введении ксимедона в дозе 50 мг/кг вдвое снижалась смертность мышей в опытах, проводимых по схеме 2 (смертность в контроле 80 %, в опытной группе 40 %, соответственно) и не наблюдалась потеря массы мышей в опытах, проводимых по схеме 1 (в контроле прирост массы составил 0,29 ± ± 0,04 г в сутки, в опытной группе 1,08 ± 0,10 г в сутки, различия достоверны при *p* < 0,001). В условиях однократного (острого) введения 34 новых представителя производных пиримидина в дозах 5,0 – 20 мг/кг (1/100 – 1/1000 от LD₅₀) не оказывают стати-

стически значимого влияния на физическую работоспособность. Однако, в условиях курсового (11-кратного) введения выявлена статистически достоверная стимуляция физической работоспособности крыс для отдельных соединений, являющихся аналогами оригинального лекарственного средства ксимедон.

Выводы. В условиях однократного (острого) введения 34 новых представителя производных пиримидина в дозах 5,0 – 20 мг/кг (1/100 – 1/1000 от LD₅₀) не оказывают статистически значимого влияния на физическую работоспособность. Однако, в условиях курсового (11-кратного) введения выявлена статистически достоверная стимуляция физической работоспособности крыс для отдельных соединений, являющихся аналогами оригинального лекарственного средства «ксимедон».

Изучение нейрохимических эффектов пептидного аналога пирацетама циклопролилглицина

П. Л. Наплекова, В. Б. Наркевич,

П. М. Клодт, Т. А. Гудашева

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить эффекты пептидного аналога пирацетама циклопролилглицина (ЦПГ) на содержание моноаминов и их метаболитов в различных структурах мозга крыс Вистар.

Методы. ЦПГ в дозе 0,1 мг/кг вводился внутривентриально за 15 мин и в дозе 1 мг/кг за 24 ч до декапитации крыс Вистар. Структуры мозга (фронтальная кора (ФК), гипоталамус, прилежащее ядро (ПЯ), стриатум и гиппокамп) извлекались на льду и замораживались в жидком азоте. Перед экспериментами по определению содержания нейротрансмиттеров пробы размельчали в ручном гомогенизаторе (тефлон-стекло) в 20 объемах 0,1 н HClO₄ с добавлением диоксибензиламина (0,5 нмоль/мл) в качестве внутреннего стандарта. Пробы центрифугировали при 10000g в течение 10 мин. Содержание моноаминов и их метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД) на хроматографе LC-304T (BAS, West Lafayette, США) с аналитической колонкой ReproSil-Pur ODS (C18, 100 × 4 мм, 3,3 мкм) (Dr. Maisch, Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты. Было показано, что ЦПГ в дозе 0,1 мг/кг вызывает незначительное, но достоверное снижение содержания метаболита серотонина 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в гипоталамусе через 15 мин после введения пептида. Других значимых эффектов при введении данной дозы вещества не отмечалось. Введение ЦПГ в дозе 1 мг/кг приводило к снижению концентрации норадреналина в ФК на 20 % через 24 ч после инъекции. Отмечалось также сходное по величине уменьшение уровня метаболита дофамина гомованилиновой кислоты в ПЯ и незначительное снижение содержания серотонина в гипоталамусе.

Выводы. 1. ЦПГ в дозе 0,1 мг/кг вызывал снижение содержания метаболита серотонина 5-оксииндолуксусной кислоты в гипоталамусе через 15 мин после введения пептида. 2. Введение вещества в дозе 1 мг/кг приводило к снижению концентрации норадреналина на 20 % в ФК через 24 ч после инъекции. Отмечалось также сходное по величине уменьшение уровня метаболита дофамина гомованилиновой кислоты в ПЯ и снижение содержания серотонина в гипоталамусе. 3. Полученные нами данные позволяют предположить, что в механизме действия ЦПГ принимают участие как дофамин-, так и серотонинергические системы мозга, причем вовлечение последних в реализацию эффектов данного вещества происходит в гораздо более сжатые сроки.

Изучение возможного участия серотониновых рецепторов 5-HT₂ подтипа в механизме анксиолитического действия афобазола: межлинейные отличия

В. Б. Наркевич, П. М. Клодт,

В. С. Кудрин, К. С. Раевский

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить межлинейные отличия поведения мышей с различным фенотипом эмоциональной реакции C57Bl/6 и BALB/C в

условиях совместного введения афобазола (5 мг/кг в/б) и избирательного антагониста 5-HT_{2C/2B} подтипа рецепторов SDZ SER 082 на модели приподнятого крестообразного лабиринта.

Методы. Опыты проводились на 80 мышях-самцах линии BALB/c и C57Bl/6 массой тела 20 – 22 г. SDZ SER 082 (0,5 мг/кг) и афобазол (5 мг/кг) вводились внутривентриально за 60 мин до начала экспериментов. Животное помещалось в ПКЛ на открытую центральную площадку (ОЦП) головой к открытому рукаву и в течение 5 мин регистрировалось время пребывания мыши в открытых и закрытых рукавах лабиринта, а также количество заходов в рукава.

Результаты. У мышей линии C57Bl/6 афобазол вызывал увеличение пребывания мыши на ОЦП и в светлых рукавах. Введение SDZ SER 082 также вызывало возрастание указанных параметров, проявлявшееся в еще большей степени, а также снижение продолжительности пребывания в темных рукавах ПКЛ. Отмечалось увеличение количества заходов в затемненные отсеки. Введение комбинации «SDZ SER 082 + афобазол» приводило к снижению длительности пребывания на ОЦП на 45 % и в темных рукавах на 25 % по сравнению с группой, получавшей SDZ SER 082. У мышей BALB/c афобазол не вызывал достоверных эффектов. SDZ SER 082, в отличие от животных C57Bl/6, снижал время пребывания на ОЦП, но потенцировал число переходов в светлые отсеки и время нахождения в них. Совместное введение афобазола и SDZ SER 082 приводило к сокращению времени пребывания мышей на ОЦП, одновременно отмечалось снижение числа заходов в светлые участки ПКЛ. Результаты проведенных экспериментов позволяют сделать выводы об отличиях в поведении мышей линий C57Bl/6 и BALB/c в ПКЛ как при введении селективного антагониста 5-HT_{2C/2B} рецепторов, так и комбинации последнего с афобазолом.

Выводы. 1. Введение SDZ SER 082 вызывало значительное возрастание длительности пребывания на ОЦП и в светлых рукавах ПКЛ мышей линии C57Bl/6, а также снижение продолжительности пребывания в темных рукавах ПКЛ. У линии BALB/c, в отличие от животных C57Bl/6, SDZ SER 082 снижал время пребывания на ОЦП, но потенцировал число переходов в светлые отсеки и время нахождения в них. 2. Введение комбинации «SDZ SER 082 + афобазол» приводило к снижению длительности пребывания на ОЦП мышей обеих линий. В то же время, если число заходов в темные участки ПКЛ мышей C57Bl/6 существенно снижалось, у BALB/c этот показатель не отличался от контроля.

Влияние генетического полиморфизма OATP1B1*5 на эффективность и безопасность симвастатина в минимальной терапевтической дозе

М. А. Настас, В. А. Шумков, К. А. Загородникова

ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

Цель. Изучить влияние генетического полиморфизма в гене белка переносчика органических анионов OATP1B1*5 на изменения общего холестерина и общей КФК у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), впервые получающих гиполипидемическую терапию (симвастатин) на протяжении 4 недель.

Методы. В исследование включены 43 пациента с ИБС и гиперлипидемией (дислипидемией), впервые получающие статины. Общепринятыми лабораторными методами определяли исходный уровень холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности для оценки эффектов терапии, для оценки безопасности определяли уровень общей КФК, трансаминаз (АСТ, АЛТ). Контролировали общий билирубин, креатинин, амилазу. В течение 4 недель пациенты принимали симвастатин в минимальной начальной дозе 20 мг 1 раз в сутки. Контроль биохимических показателей эффективности и безопасности проводили на 14й и 28й день приема препарата. Всем пациентам однократно проводили генетический анализ на выявление полиморфизма OATP1B1*5. Анализ проводили методом ПЦР в реальном времени на анализаторе ДТ-96.

Результаты. Частота гомозиготных носителей аллеля OATP1B1*5 составила 8 %, гетерозиготных — 36 %. Среднее зна-

Изучение противовоспалительной активности нового противопаркинсонического препарата гимантан

А. В. Непоклонов, А. В. Таллерова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Болезнь Паркинсона — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание. В исследованиях последних лет установлено, что воспаление является важным фактором гибели нейронов при этой патологии. Подавление реакции воспаления позволяет предотвратить гибель дофаминергических нейронов на экспериментальных моделях. Обоснована целесообразность поиска потенциальных противопаркинсонических средств, способных замедлять развитие нейродегенеративного процесса, среди препаратов, обладающих противовоспалительной активностью. Новый противопаркинсонический препарат гимантан имеет многокомпонентный спектр фармакологического действия, включающий иммуностимулирующую активность. Целью настоящего исследования было изучение противовоспалительных свойств гимантана на моделях периферического воспаления и его влияния на уровень основных провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6.

Использована модель острого экссудативного воспаления на конкавалин А (Кон А) у мышей линии СВА и модель отека на каррагенан у нелинейных крыс. Препарат сравнения диклофенак 10 мг/кг и гимантан в дозах 10, 20 и 40 мг/кг вводили в/б за 1 ч до субплантарной инъекции крысам каррагенана (Sigma) и Кон А (Sigma) мышам. Исследование концентрации цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-17, IFN- γ , GM-CSF) в сыворотке крови мышей проводили на проточном цитометре EPICS XL 4colors, с помощью панели FlowCytomix mouse Th₁/Th₂ 10 plex, согласно протоколу фирмы производителя BenderMedSystem.

Гимантан оказывал выраженный дозозависимый ингибирующий эффект на острое экссудативное воспаление, вызванное каррагенаном. Действие гимантана в дозе 10 мг/кг в течение 4 ч наблюдения было сравнимо с таковым у диклофенака. При увеличении дозы противовоспалительный эффект усиливался и был максимальным в дозе 40 мг/кг. При однократном внутривентральном введении гимантана в дозе 10 мг/кг было выявлено подавление реакции воспаления на Кон А на 66,7 %, 20 мг/кг — на 52,8 %, 40 мг/кг — на 75,4 %. Гимантан в дозах 10, 20 и 40 мг/кг выражено подавлял уровень ИЛ-6 (в 2,5, 2,1 и 3,8 раза, соответственно, $P < 0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии в спектре фармакологической активности гимантана противовоспалительного действия и влияния препарата на уровень ИЛ-6. С учетом современных представлений о роли не только центрального, но периферического воспаления в патогенезе нейродегенерации, можно предполагать, что установленный эффект действия гимантана может вносить вклад в механизм нейропротекторной активности препарата.

Сравнительное изучение противосудорожных свойств феназепама, включенного в матрицу полибутиладианоакрилатных наночастиц и субстанции феназепама

Л. Н. Неробкова, Т. А. Воронина,
Г. Г. Авакян, Г. Н. Авакян

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Цель. Изучить влияние феназепама включенного в матрицу полибутиладианоакрилатных (ПБЦА) наночастиц (нанофеназепам) в сравнении с феназепамом в субстанции на моделях первично-генерализованных судорог у мышей.

Методы. Эксперименты проводились на белых беспородных мышцах-самцах на моделях первично — генерализованной эпилепсии по 2 стандартным методикам, принятым в России и за рубежом в качестве обязательных при изучении противосудорожных средств: тест антагонизма с коразолом и тест максимального электрошока (МЭШ) (Т. А. Воронина, Л. Н. Неробкова, 2005). Проведение указанных тестов осуществлялось в соответствии с международными стандартами с определением уровня противосудорожной активности по величинам ED₅₀.

Результаты. Проведенные исследования показали, что исследуемые формы феназепама обладают выраженным противосудорожным эффектом как по отношению к судорогам, вызванным МЭШ, так и по антагонизму с коразолом. Нанофеназепам по антагонизму с коразолом проявил противосудорожную активность уже в дозе 0,01 мг/кг (ED₁₆ = 0,009), что в 2,93 раза меньше, чем у феназепама в субстанции. Эффективная доза нанофеназепама, вызывающая защитный эффект от гибели у 50 % животных составляла 0,017 (0,014 ÷ 0,020 мг/кг, а эффективная доза исходной субстанции феназепама — 0,041 (0,034 ÷ 0,049) мг/кг. Защитные эффекты нанофеназепама от судорог, вызванных МЭШ превышали эффекты исходной субстанции феназепама более чем на порядок: противосудорожная активность феназепама в субстанции отмечалась в дозах от 1 до 10 мг/кг (ED₅₀ = 2,4 (0,9 ÷ 5,8), эффективная доза нанофеназепама, вызывающая защитный эффект от гибели у 50 % животных составляла 0,028 мг/кг. При этом, на фоне введения нанофеназепама в дозах 0,5 и 1 мг/кг у животных не отмечалось ни одного судорожного припадка.

Выводы. Спектр противосудорожных эффектов феназепама, включенного в матрикс ПБЦА наночастиц, значительно отличается от эффектов феназепама в субстанции. Нанофеназепам обладает эквивалентной противосудорожной активностью как по отношению к судорогам, вызванным МЭШ, так и к судорогам, вызванным коразолом, тогда как феназепам в субстанции обладает слабым действием по отношению к судорогам, вызванным МЭШ.

Направленный поиск ингибиторов ацетилхолинэстеразы, как потенциальных лекарственных средств для лечения мистении Гравис и ряда врожденных миастенических синдромов

А. Д. Никиташина^{1,2,3}, К. А. Петров^{2,3},
Е. Е. Никольский^{2,4}, В. В. Зобов^{1,3}, В. С. Резник³

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань;

²Казанский институт биохимии и биофизики
КазНЦ РАН, Казань;

³ФГБУН «Институт органической и физической химии
им. А. Е. Арбузова» КазНЦ РАН, Казань;

⁴ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Казань

Цель. Поиск ингибиторов фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ), более эффективных в синапсах скелетных мышц по сравнению с гладкой мускулатурой, которые могут использоваться для симптоматического лечения мистении Гравис и ряда миастенических синдромов.

Методы. Экспериментальную миастению вызывали иммунизацией крыс пептидом, аналогичным последовательности основного иммуногенного участка ацетилхолиновых рецепторов (Lennon et al., 1985). Оценку антихолинэстеразной активности соединений проводили модифицированным методом Элмана (Ellman, 1961) на спектрофотометре Perkin Elmer Lambda 25. Эффективность ингибирования АХЭ гладкой мускулатуры определяли по увеличению силы сокращения препаратов мочевого пузыря и толстой кишки крысы. Эффективность ингибирования АХЭ в скелетной мышце определяли по степени изменения амплитудно-временных параметров миниатюрных потенциалов концевой пластинки.

Результаты. В рамках выполнения нашей работы были синтезированы ряд алкиламмониевых производных 6-метилурацила, восемь из них показали способность ингибировать АХЭ. Одно соединение (соединение № 547) проявляло избирательность в отношении скелетной мускулатуры по сравнению с гладкими мышцами. Данное соединение было протестировано на способность устранять симптомы заболевания в экспериментальной модели миастении Гравис. Было показано, что соединение № 547 при внутривентральной инъекции в условиях модели миастении в дозе 0,008 мг/кг восстанавливало декремент амплитуд потенциала действия до контрольных значений.

Выводы. Таким образом, данное соединение представляется перспективным как возможное лекарственное средство для лечения симптомов патологической мышечной слабости, оказывающее минимум побочных эффектов на гладкую мускулатуру.

Направленный поиск ингибиторов ацетилхолинэстеразы, как потенциальных лекарственных средств для лечения мистении Гравис и ряда врожденных миастенических синдромов

А. Д. Никиташина^{1,2,3}, К. А. Петров^{2,3},
Е. Е. Никольский^{2,4}, В. В. Зобов^{1,3}, В. С. Резник³

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань;

²Казанский институт биохимии и биофизики
КазНЦ РАН, Казань;

³ФГБУН «Институт органической и физической
химии им. А. Е. Арбузова» КазНЦ РАН, Казань;

⁴ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский
университет» Минздравсоцразвития РФ, Казань

Цель. Поиск ингибиторов фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ), более эффективных в синапсах скелетных мышц по сравнению с гладкой мускулатурой, которые могут использоваться для симптоматического лечения мистении Гравис и ряда миастенических синдромов.

Методы. Экспериментальную миастению вызывали иммунизацией крыс пептидом, аналогичным последовательности основного иммуногенного участка ацетилхолиновых рецепторов (Lennon et al., 1985). Оценку антихолинэстеразной активности соединений проводили модифицированным методом Элмана (Ellman, 1961) на спектрофотометре Perkin Elmer Lambda 25. Эффективность ингибирования АХЭ гладкой мускулатуры определяли по увеличению силы сокращения препаратов мочевого пузыря и толстой кишки крысы. Эффективность ингибирования АХЭ в скелетной мышце определяли по степени изменения амплитудно-временных параметров миниатюрных потенциалов концевой пластинки.

Результаты. В рамках выполнения нашей работы были синтезированы ряд алкиламмониевых производных 6-метилурацила, восемь из них показали способность ингибировать АХЭ. Одно соединение (соединение № 547) проявляло избирательность в отношении скелетной мускулатуры по сравнению с гладкими мышцами. Данное соединение было протестировано на способность устранять симптомы заболевания в экспериментальной модели миастении Гравис. Было показано, что соединение № 547 при внутрибрюшинной инъекции в условиях модели миастении в дозе 0,008 мг/кг восстанавливало декремент амплитуд потенциала действия до контрольных значений.

Выводы. Таким образом, данное соединение представляется перспективным как возможное лекарственное средство для лечения симптомов патологической мышечной слабости, оказывающее минимум побочных эффектов на гладкую мускулатуру.

Тиетаносодержащие гетероциклические соединения — новый класс психотропных веществ

И. Л. Никитина, Е. К. Алехин,
Е. Э. Клен, Ф. А. Халиуллин

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский
университет» Минздравсоцразвития РФ, Уфа

Цель. Обоснование перспективности поиска новых антидепрессантов в ряду тиетаносодержащих гетероциклов.

Методы. Изучение связи «структура – антидепрессивная активность» проводили с помощью системы компьютерного моделирования SARD-21, психотропную активность исследовали с помощью поведенческих тестов и методов нейрохимического взаимодействия, антидепрессивную активность изучали на модели «хронический мягкий стресс», для оценки безопасности соединений использовали методы оценки острой токсичности и кумуляции.

Результаты. Изучена связь «структура – активность» и построена математическая модель экспрессной прогностической оценки антидепрессивных свойств среди 192 оригинальных производных тиетаносодержащих гетероциклов (синтезированы на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО БГМУ). Антидепрессивная

активность спрогнозирована и подтверждена экспериментально у 12 тиетанов. Среди них наиболее выраженным эффектом как при однократном, так и при курсовом введении характеризуются 3-метокситиетан-1,1-диоксид (Н14), 3-(2-изопропокси-5-метилфеноксид)тиетан-1,1-диоксид (Н40) и 3-фенилсульфонилтиетан-1,1-диоксид (Н69). В минимально эффективной антидепрессивной дозе они не изменяют ориентировочно-исследовательскую, двигательную активность и эмоциональную тревожность у мышей в тесте «открытое поле», не проявляют анксиогенного эффекта в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» и превосходят по безопасности (терапевтический индекс) трициклические антидепрессанты и флуоксетин, при внутрибрюшинном введении являются малоопасными, а при внутрижелудочном — умеренно опасными веществами. Антидепрессивная активность тиетанов подтверждена на высоковалидной модели депрессии «хронический мягкий стресс» и превосходит эффект флуоксетина по способности корригировать дефицит самоухода. Проведенный нейрофармакологический анализ механизма действия тиетанов указывает на его связь с активацией адренергической, дофаминергической и/или угнетением серотонинергической трансмиссии, а для Н69 — еще и ГАМК-ергических процессов.

Выводы. Тиетаносодержащие гетероциклы — новый класс биологически активных веществ, перспективный для создания оригинальных антидепрессивных средств «first in class».

Изучение нейропротективного действия низкомолекулярных пептидных миметиков 4 петли фактора роста нервов NGF на 6-гидроксидофаминовом повреждении *in vitro*

С. В. Николаев, П. И. Антипов, Т. А. Антипова

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» РАМН, Москва

Известно, что изменение содержания нейротрофина NGF вовлечено в патогенез нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона. Однако внедрение в фармакотерапию NGF затруднительно ввиду ряда ограничений. В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН были синтезированы низкомолекулярные дипептидные миметики 4-й петли NGF крысы ГК-2 (rat) и человека ГК-2 (human). Целью работы было исследование нейропротективного действия новых оригинальных миметиков фактора роста нервов (NGF) человека и крысы — ГК-2 (human) и ГК-2 (rat) на 6-гидроксидофаминовом повреждении клеток, которое используется для моделирования болезни Паркинсона *in vitro*.

Эксперименты проводились на дофаминпозитивных клетках линии PC12 феохромоцитомы коры надпочечников крысы и клетках нейробластомы человека линии SH-SY5Y. Для индукции 6-ОН-дофаминового повреждения клеток нейротоксин вносили в конечной концентрации 100 мМ. Пептиды ГК-2 (human) и ГК-2 (rat) добавляли в клеточную среду после 6-ОН-дофамина или за 24 ч до него и инкубировали в течение 24 ч при 37 °С в 5 % CO₂, после чего определяли жизнеспособность клеток с использованием МТТ-теста при длине волны 600 нм.

На культуре клеток PC12 показано, что ГК-2 (human) за 24 ч до 6-гидроксидофаминового повреждения обладает достоверным защитным действием в конечных концентрациях 10⁻⁵ – 10⁻⁸ М, а сразу после него в концентрациях 10⁻⁵ – 10⁻⁷ М. При индукции 6-гидроксидофаминового повреждения клеток линии SH-SY5Y ГК-2 (human) обладает нейропротекторным эффектом в конечных концентрациях 10⁻⁵ – 10⁻⁸ М при внесении за 24 ч до нейротоксина, а при внесении после него — в концентрациях 10⁻⁵ – 10⁻⁷ М. ГК-2 (human) был наиболее активен в концентрации 10⁻⁷ М. При аналогичном повреждении клеток линии SH-SY5Y нами было показано, что самой эффективной концентрацией ГК-2 (rat) оказалась 10⁻⁵ М.

1) На модели 6-гидроксидофаминового повреждения клеток было показано, что ГК-2 (human) и ГК-2 (rat) обладают нейропротекторной активностью; 2) на линии клеток SH-SY5Y ГК-2 (human) был наиболее активен в концентрации 10⁻⁷ М, а ГК-2 (rat) — 10⁻⁵ М.