

# **ИННОВАЦИОННЫЕ РЕШЕНИЯ В ФАРМАКОЛОГИИ**

**Сборник материалов  
Всероссийской научно-практической конференции  
с международным участием**

**г. Белгород, 10-11 июня 2019 г.**

**Белгород 2020**

**Минобрнауки России**  
Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет»

## **ИННОВАЦИОННЫЕ РЕШЕНИЯ В ФАРМАКОЛОГИИ**

Сборник материалов  
Всероссийской научно-практической конференции  
с международным участием

г. Белгород, 10–11 июня 2019 г.



Белгород 2020

УДК 615.01+615.03

ББК 52.81

Ф 24

Рекомендовано к изданию редакционно-издательским советом Медицинского института НИУ «БелГУ» (протокол № 17 от 23.12.2019)

Рецензенты:

*Е.Б. Артюшкова*, доктор биологических наук, директор НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета;

*Ю.А. Хоценко*, кандидат медицинских наук, профессор, директор Центра дополнительного медицинского и фармацевтического образования, аккредитации и сертификации Медицинского института НИУ «БелГУ»

Ф 24      **Инновационные решения в фармакологии:** сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (г. Белгород, 10–11 июня 2019 г.) / под ред. М.В. Покровского. – Белгород: ИД «БелГУ» НИУ «БелГУ», 2020. – 282 с.

ISBN 978-5-9571-2885-4

В сборнике представлены материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной актуальным проблемам экспериментальной и клинической фармакологии.

УДК 615.01+615.03

ББК 52.81

ISBN 978-5-9571-2885-4

© НИУ «БелГУ», 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Авдеева Н.В., Корокин М.В.</i> Изучение иммунотоксичности фармацевтической субстанции рапиталама. ....	9
<i>Авдеева Н.В., Корокин М.В., Гудырев О.С.</i> Изучение действия фармацевтической субстанции рапиталам на репродуктивную функцию.....	10
<i>Авдеева Н.В., Корокин М.В., Гудырев О.С.</i> Изучение цитогенетической активности рапиталама. ....	12
<i>Авдеева Н.В., Корокин М.В., Куликов А.Л., Гудырев О.С.</i> Основные фармакокинетические параметры рапиталама. ....	14
<i>Агаркова А.А., Покровский М.В., Колесниченко П.Д.</i> Мексидол уменьшает показатели окислительного стресса при бактериальном гнойном менингите.....	16
<i>Андрусь М.А., Урожевская Ж.С.</i> Микропейзаж у пациентов с синдромом диабетической стопы, находящихся на лечении в хирургическом стационаре больницы г. Белгорода в 2018 г.....	18
<i>Баламутова Т.И., Лиходедова В.П., Аниканова Т.В., Лагутина Т.А.</i> Исследование функциональной активности эндотелия сосудов нижних конечностей крыс с использованием прибора <i>minimax doppler</i> в условиях подавления синтеза оксида азота.....	21
<i>Баламутова Т.И., Нетребенко А.С., Урожевская Ж.С.</i> Анализ динамики резистентности возбудителей у пациентов, находящихся на лечении в урологическом стационаре Белгородской областной клинической больницы святителя Иоасафа в 2015-2017 гг.....	24
<i>Бердникова Е.А., Надеждин С.В.</i> Оценка митохондриальной активности фибробластов сердца в присутствии лекарственных препаратов с различным фармакологическим эффектом.....	27
<i>Бонцевич Р.А., Вовк Я.Р., Компаниец О.Г., Космачева Е.Д., Кириченко А.А., Прозорова Г.Г., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Барышева В.О., Кетова Г.Г.</i> Определение уровня знаний врачей терапевтического профиля в вопросах определения и классификации артериальной гипертонии.....	31
<i>Бурда Ю.Е., Сарычева М.В.</i> Разработка модели контактно-аллергического дерматита у крыс линии Wistar.....	33
<i>Бурда Ю.Е., Сарычева М.В.</i> Разработка модели псориаза у крыс линии Wistar.....	36
<i>Вайн Д.С., Дубовцова Е.Ю., Гордиенко Д.С.</i> Динамика уровня микроциркуляции при ишемии-реперфузии сетчатки через 1 час реперфузии.....	38
<i>Вайн Д.С., Дубовцова Е.Ю., Гордиенко Д.С.</i> Показатели уровня микроциркуляции при ишемии-реперфузии сетчатки через 72 часа реперфузии.....	42
<i>Вайн Д.С., Дубовцова Е.Ю., Гордиенко Д.С.</i> Результаты оценки электрофизиологического состояния сетчатки через 72 часа реперфузии.....	45

<i>Вовк Я.Р., Михно А.В., Жданова Ж.С., Юракова А.В., Куценко Д.И.</i> Определение уровня знаний студентов старших курсов в вопросах определения и классификации артериальной гипертонии .....	49
<i>Голубева С.А., Колесниченко П.Д., Щеблыкина О.В., Азиз Альхамза Мухи Альдин, Похвощева Е.Г., Щеблыкин Д.В., Чакина Е.Г., Попова И.А. Нестерова Н.И.</i> Осмотическая резистентность эритроцитов при приёме адреноблокаторов .....	52
<i>Голубинская П.А., Бурда Ю.Е., Корокин М.В.</i> Влияние обработки эритропоэтином и вальпроевой кислотой на функциональную активность мезенхимальных стволовых клеток.....	55
<i>Голубинская П.А., Корокин М.В.</i> Сравнительный анализ методов выделения мезенхимальных стволовых клеток из пуповины .....	60
<i>Гончаров Н.Ф., Погосян Н.Г.</i> Интродукция лекарственных растений в центральном черноземье .....	62
<i>Гришина О.В., Покровская Т.Г.</i> Влияние комбинированной терапии ритуксимабом и подкожной формой метотрексата на эндотелиальный и иммунный статус у больных ревматоидным артритом с гипертонической болезнью .....	64
<i>Губарева В.О., Должиков А.А., Луговской С.С., Пажинский А.Л.</i> Влияние PRK-002 на морфометрические и иммуногистохимические показатели в сетчатке при коррекции гипертензивной нейроретинопатии .....	68
<i>Губарева В.О., Луговской С.С., Кочкарова И.С.</i> Влияние 11-аминокислотного фрагмента дарбэпоэтина на электрофизиологическое состояние сетчатки при коррекции гипертензивной нейроретинопатии у крыс .....	72
<i>Даниленко А.П., Автина Т.В., Котельникова А.С., Хаванский А.В., Тимохина А.С.</i> Исследование кардиопротекторного действия производных 5-гидроксинокотиновой кислоты на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда у кроликов.....	75
<i>Даниленко А.П., Котельникова А.С., Хаванский А.В., Тимохина А.С.</i> Изучение антигипоксической активности производных 5-гидроксинокотиновой кислоты.....	79
<i>Демченко С.А.</i> Кардиопротективные эффекты селективного ингибитора аргиназы II: гипо- и реперфузионных повреждений изолированного сердца крыс .....	83
<i>Демченко С.А.</i> Кардиопротективные эффекты селективного ингибитора аргиназы II: доксорубициновая кардиомиопатия в эксперименте .....	87
<i>Демченко С.А.</i> Кардиопротективные эффекты селективного ингибитора аргиназы II при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда у крыс в эксперименте.....	91
<i>Демченко С.А., Загребельная А.В., Коклин И.С.</i> Влияние ингибитора аргиназы 2 на развитие монокроталин-индуцированной легочной гипертензии.....	95
<i>Дудинских А.Ю., Коклин И.С., Котельникова А.С., Даниленко А.П., Тимохина А.С.</i> Производные 5-гидроксинокотиновой кислоты в коррекции эндотелиальной дисфункции.....	99
<i>Дубовцова Е.Ю., Вайн Д.С., Гордиенко Д.С.</i> Показатели электрофизиологического состояния сетчатки через 1 час реперфузии.....	103

<i>Дудченко О.В.</i> Уровень приверженности терапии у больных, перенесших мозговой инсульт .....	106
<i>Дудченко О.В., Амичба М.М.</i> Оценка предпочтений врачей в вопросах этиотропной терапии хламидиоза, уреаплазмоза и микоплазмоза у беременных .....	108
<i>Дудченко О.В., Бессмертный А.С., Михно А.В., Гаврилова А.А., Филиниченко Т.С., Максимов М.Л., Биккинина Г.М.</i> Знания студентов и врачей в вопросах антибактериальной терапии при неосложненных трахеобронхите и внебольничной пневмонии .....	111
<i>Дудченко О.В., Бессмертный А.С., Соколов А.Р.</i> Оценка знаний студентов и врачей в вопросах антибактериальной терапии острого цистита и неосложненного пиелонефрита.....	114
<i>Дудченко О.В., Колесниченко П.Д.</i> Изучение репаративной активности эктоина на модели термического ожога у крыс.....	116
<i>Дудченко О.В., Колесниченко П.Д.</i> Изучение фармакологической активности эктоина на модели каррагенинового отёка у крыс .....	123
<i>Дудченко О.В., Михно А.В., Гаврилова А.А., Филиниченко Т.С.</i> Сравнение знаний студентов и врачей по некоторым вопросам лечения бронхиальной астмы .....	125
<i>Жданова Ж.С., Довгань А.П., Юракова А.В., Баламутова Т.И.</i> Изучение анальгетической активности новых производных салициловой кислоты и гидразина в тесте «горячая пластинка» .....	128
<i>Жданова Ж.С., Довгань А.П., Юракова А.В., Михно А.В.</i> Изучение анальгетической активности новых производных салициловой кислоты и гидразина в тесте «уксусные корчи» .....	131
<i>Загребельная А.В., Демченко С.А., Коклин И.С.</i> Характеристика параметров сократимости правого желудочка при моделировании монокроталин-индуцированной легочной гипертензии .....	134
<i>Захарова Е.В., Горбунова Н.С., Азиз М.А.А., Колесниченко П.Д., Попова И.А., Похвоцева Е.Г., Нестерова Н.И., Чакина Е.С., Солдатов В.О., Миллер Э.С., Щелыкин Д.В.</i> Осморезистентность эритроцитов в условиях изменения окислительно-восстановительного потенциала жидких сред организма .....	137
<i>Захарова Е.В., Русанова Е.Ю., Нуньес З.</i> Моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс и ожирением .....	141
<i>Захарова Е.В., Шмыкова Е.А., Русанова Е.Ю., Нуньес З.</i> Фармакологическая коррекция L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне алиментарного ожирения производным 3-(1н-бензимидазола) в эксперименте....	144
<i>Иванова М.И., Борзенков Р.И., Колесниченко П.Д., Захарова Е.В., Колиенко К.П., Балинян Д.Б., Щелыкин Д.В., Щелыкина О.В., Гречишкина Е.И., Нестерова Н.И., Сапарбаева Н.М., Агаркова А.А., Архипов И.С.</i> Использование программы Mobileinfarct tool для визуализации экспериментальной очаговой ишемии головного мозга крыс .....	148

<i>Коклин И.С., Демченко С.А., Загребельная А.В.</i> Монокроталин-индуцированная легочная гипертензия: протективные эффекты селективных ингибиторов аргиназы 2 и тадалафила.....	152
<i>Колесниченко П.Д., Захарова Е.В., Щерблыкина О.В., Попова И.А., Щерблыкин Д.В., Агаркова А.А., Нестерова Н.И., Резников К.М.</i> Возможность отражения информационных воздействий кристаллами замороженной воды .....	156
<i>Корокина Л.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Сидоренко И.В.</i> Исследование влияния соединений фенольной природы на процессы формирования тромба.....	160
<i>Корокина Л.В., Покровский М.В., Корокин М.В., Сидоренко И.В.</i> Аллергизирующее действие селективного ингибитора аргиназы II KUD975 .....	163
<i>Корокина Л.В., Покровский М.В., Сидоренко И.В., Покотейко О.Н.</i> Коррекция эндотелиальной дисфункции соединениями фенольной природы .....	168
<i>Котельникова А.С., Хаванский А.В., Даниленко А.П.</i> Кардиопротекторные эффекты СТК-734 на модели гипо- и реперфузионных повреждений изолированного сердца крысы .....	172
<i>Лавриненко Л.В., Бонцевич Р.А., Гаврилова А.А., Вовк Я.Р.</i> Сравнение эффективности фармако-реабилитационных мероприятий при инвалидизирующих заболеваниях печени и цереброваскулярной системы.....	177
<i>Левкова Е.А., Луговской С.С., Пажинский А.Л.</i> Влияние агонистов имидазолиновых рецепторов на электрофизиологическое состояние сетчатки при коррекции экспериментальной ишемии сетчатки .....	179
<i>Левкова Е.А., Луговской С.С., Пажинский А.Л.</i> Коррекция микроциркуляции в сетчатке на фоне ее ишемии с использованием агонистов имидазолиновых рецепторов .....	183
<i>Мартынов М.А., Анциферов О.В., Мартынова О.В., Нестерова Н.И., Череватенко Р.Ф.</i> Нейропротекторные эффекты нового производного этилтиадиазола ЛХТ 4-15.....	187
<i>Мартынова О.В., Анциферов О.В., Череватенко Р.Ф., Мартынов М.А., Нестерова Н.И.</i> Исследование нейродинамических нарушений у крыс с черепно-мозговой травмой с помощью теста ROTA-ROD. ....	190
<i>Медяник А.М.</i> Морфолого-таксономическое исследование рода CRATAEGUS L. ....	193
<i>Михарева В.М., Багреева Ю.А.</i> Особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств у детей раннего возраста.....	196
<i>Морозова А.В., Саввина Ю.А., Ромащенко О.В., Надеждин С.В., Алфёров П.К., Стаценко Л.В., Казакова Е.Е., Грищенко Н.Д., Ветрова Е.К., Лаптева И.А., Гладкова М.Г., Колесник А.К., Кухарева Е.В., Быкова Т.А.</i> Особенности влияния этоксида на состояние лейкоцитов периферической крови пациентов с ишемической болезнью сердца по данным тестирования in vitro .....	200
<i>Нуньес З., Русанова Е.Ю., Замыцкий Я.М., Захарова Е.В.</i> Фармакологическая коррекция L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне алиментарного ожирения с использованием вилдаглиптина в эксперименте.....	204
<i>Нуньес З., Русанова Е.Ю., Замыцкий Я.М., Захарова Е.В.</i> Фармакологическая коррекция L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне алиментарного ожирения с использованием эксенатида в эксперименте .....	208

<i>Поветка Е.Е., Колесниченко П.Д., Щерблыкина О.В., Михиденко А.Ю., Козлов А.В., Миллер Э.С., Щерблыкин Д.В., Попова И.А., Чакина Е.Г., Похвощева Е.Г.</i> Фармакологическая эффективность комбинаций антигипоксантов и аналогов эритропозтина при моделировании нормобарической гиперкапнической гипоксии на мышцах.....	212
<i>Похвощева Е.Г., Чакина Е.С., Попова И.А., Колесниченко П.Д., Азиз А.М.</i> Оценка кардиопротекторной активности препарата С 7070 при кардиомиопатии, индуцированной применением трастузумаба в комбинации с доксорубицином.....	215
<i>Ромащенко О.В., Надеждин С.В., Саввина Ю.А., Морозова А.В., Алфёров П.К., Стаценко Л.В., Казакова Е.Е., Грищенко Н.Д., Ветрова Е.К., Лантева И.А., Гладкова М.Г., Колесник А.К., Кухарева Е.В., Быкова Т.А.</i> Особенности влияния цитофлавина на состояние лейкоцитов в периферической крови пациентов с ИБС по данным исследования <i>in vitro</i> .....	219
<i>Северинова О.В., Юракова А.В.</i> Влияние комбинированного использования ингибитора аргиназы II КУД 975 и низких доз ацетилсалициловой кислоты на показатели эндотелиальной дисфункции и микроциркуляцию в плаценте при ADMA – подобной преэклампсии .....	223
<i>Северинова О.В., Локтева Т.И., Юракова А.В.</i> Влияние селективных ингибиторов аргиназы II на показатели функционального состояния сосудов и на концентрацию конечных метаболитов оксида азота в плазме экспериментальных животных при ADMA – подобной преэклампсии .....	225
<i>Северинова О.В., Юракова А.В.</i> Влияние использования ингибитора аргиназы II КУД на показатели протеинурии и диуреза при ADMA – подобной преэклампсии .....	228
<i>Солдатов В.О., Гордиенко Д.С., Пученкова О.А.</i> Оценка протромботической активности 11-аминокислотного пептида на основе эритропозтина (PRK-002).....	231
<i>Солдатов В.О., Пученкова О.А., Гордиенко Д.С.</i> Оценка нефропротективного действия 11-аминокислотного пептида на основе эритропозтина (PRK-002) при ишемии-реперфузии почки у мышей.....	234
<i>Степенко Ю.В.</i> Микропейзаж у пациентов с калькулезным пиелонефритом, находящихся на лечении в урологическом стационаре больницы г. Белгорода в 2018 г. ....	237
<i>Тарасова А.П., Покровский М.В., Автина Т.В., Котельникова А.С., Дудинских А.Ю.</i> Оценка противоишемических эффектов препаратов эксенатида и вилдаглиптина в эксперименте .....	239
<i>Тимохина А.С., Котельникова А.С., Даниленко Л.М.</i> Изучение кардиопротективных эффектов производных 3-оксипиридина при моделировании доксорубициновой кардиомиопатии .....	243
<i>Тимохина А.С., Тарасова А.П., Дудинских А.Ю., Даниленко А.П., Котельникова А.С., Хаванский А.В.</i> Производные 3-оксипиридина в коррекции токсических повреждений доксорубицином.....	247
<i>Щуровская К.В., Михно А.В., Юракова А.В., Жданова Ж.С.</i> Итоги проекта ASSA-I: сравнение знаний студентов-медиков страших курсов г. Белгорода в вопросах определения, этиологии и патогенеза бронхиальной астмы с общими данными .....	251



Приложение. Исследования молодых ученых .....	254
<i>Бобракова А.А., Силина Л.В.</i>	
Динамическое преобразование показателей системы ПОЛ-АОС у пациентов с розовыми угрями на фоне комплексного лечения с применением ноотропного препарата кортексин .....	254
<i>Бобракова А.А., Силина Л.В.</i>	
Изменение показателей психоэмоциональной сферы у больных розацеа на фоне стандартной терапии с применением кортексина.....	256
<i>Бугорская Н.А., Покровский М.В., Цыганов О.Г.</i>	
Возможность прогнозирования возникновения тяжёлой дисплазии шейки матки по состоянию иммунофизиологических показателей ВИЧ-инфицированных больных ...	257
<i>Катков Д.В., Авдеева Н.В.</i>	
Изучение хронической токсичности рапиталама.....	261
<i>Комарова Е.Н., Авдеева Н.В.</i>	
Основные фармакокинетические параметры рапиталама.....	263
<i>Кочкарова И.С., Жунусов Н.С., Миллер Э.С.</i>	
Изучение аномальной токсичности препарата фурацилин.....	266
<i>Лазарев Д.М., Белоусова Ю.В.</i>	
Спрей-аэрозоль «Дыши» .....	267
<i>Леанович В.Е.</i>	
Сравнительное доклиническое изучение 14-дневной подострой токсичности с оценкой местно-раздражающего действия препарата FNT-T (мнн: фонтурацетам), таблетки 100 мг (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) и препарата фенотропил®, таблетки 100 мг (ПАО «Валента Фарм», Россия).....	269
<i>Петрыкина Н.А., Гуреев В.В.</i>	
Доклиническое изучение токсичности препарата Пикамилон®, раствор для приема внутрь 20 мг/5мл (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) .....	271
<i>Покровская Т.М., Белоусова Ю.В.</i>	
Разработка тест-системы ранней диагностики стельности коров .....	273
<i>Солдатов В.О., Дубовцова Е.Ю., Пученкова О.А.</i>	
Биологическая регуляция внутриглазного давления через простагландиновые рецепторы .....	274
<i>Солдатов В.О., Дубовцова Е.Ю., Пученкова О.А.</i>	
100 лет изучения простагландинов: от менструального токсина до глазных капель .....	278
<i>Титкин Е.В., Гуреев В.В.</i>	
Изучение хронической токсичности CD-008-0045 .....	280

# ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТОКСИЧНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ РАПИТАЛАМА

Авдеева Н.В.<sup>1</sup>, Корокин М.В.<sup>1</sup>

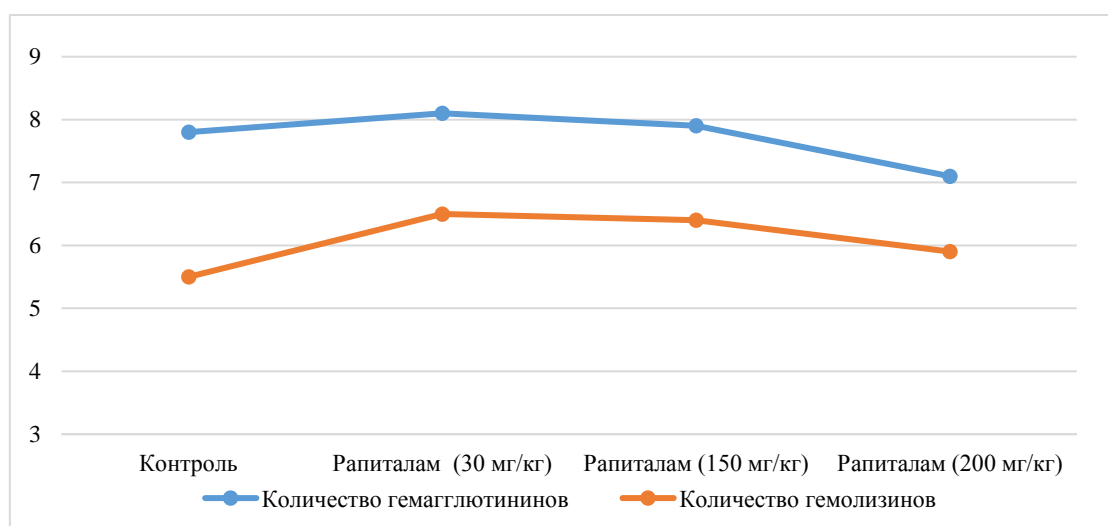
<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Болезнь Паркинсона является достаточно весомой проблемой современной медицины, поскольку в связи с увеличением средней продолжительности жизни, возрастает и количество пациентов с данной патологией. Фармакологи проводят огромное количество доклинических исследований [1], направленных на поиск новых точек приложения и лекарственных препаратов для лечения болезни Паркинсона. Эксперименты проводятся на различных уровнях: молекулярном, клеточном [2], органном [3], системном [4] и организменном, наряду с изучением фармакокинетики [5], биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности [6], а также токсикологические исследования безопасности [7]. В настоящее время на базе НИИ «Фармакология живых систем» проводится доклинические исследования новой фармакологической субстанции, являющейся агонистом mGluR4 рецепторов – Рапиталам [8-10].

**Цель исследования.** Экспериментальное изучение иммунотоксичности фармацевтической субстанции Рапиталама при его однократном введении.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены мыши линии C57BL/6, весом 24-28 гр. Рапиталам вводили внутрижелудочно, за 30 минут до введения антигенов, в дозах 30 мг/кг, 150 мг/кг и 200 мг/кг. Контрольной группе вводили растворитель. Через 7 суток оценивали уровень гемагглютининов и гемолизинов в сыворотке крови животных.

**Результаты исследования.** Анализируя результаты, полученные при однократном внутрижелудочном введении Рапиталама в дозах 30, 150 и 200 мг/кг было выявлено, что в сыворотке крови животных не происходит достоверных изменений уровня антиген-индуцированного формирования гемолизинов и гемагглютининов (рис. 1).



**Рисунок 1.** Влияние однократного введения Рапиталама на количество гемагглютининов и гемолизинов в сыворотке крови мышей.

**Выводы.** Рапиталам не оказывало токсического действия на гуморальную иммунную систему у животных.

## Список литературы

1. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, № 2. – P. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>
2. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium. / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2 № 3. – С. 95-100.
3. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators. / S.A. Shahmardanova, O.N. Gulevskaia, P.A. Galenko-Yaroshevsky, P.D. Kolesnichenko // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2 № 4. – С. 95-102.
4. Yakushev, V.I. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 42-45.
5. Pharmacokinetic studies derived indole SS-68 with antiarrhythmic and antianginal properties. / P.A. Galenko-Yaroshevsky, A.L. Kulikov, D.V. Vankov, T.V. Avtina, K.F. Suzdalev, M.V. Pokrovskii // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 20-24.
6. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. / A.A. Buzov, A.L. Kulikov, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskii, O.A. Osipova // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 52-57.
7. Ivlytskaya, I.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction. / I.L. Ivlytskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 25-35.
8. Авдеева Н.В. Позитивная аллостерическая модуляция рецепторов mglur4 как потенциальный подход к лечению болезни паркинсона / Н.В. Авдеева, С. А. Сидорова, С. В. Поветкин // *Известия высших учебных заведений. Медицинские науки*. – 2018. – № 4. – С. 125. DOI: 10.21685/2072-3032-2018-3-18
9. Авдеева, Н.В. Исследования органного распределения и экскреции субстанции рапиталама / Н.В. Авдеева, М.В. Покровский, А.Л. Куликов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 2. – С. 88.
10. Kravchenko, D.V. Assessment of the dna damage level in peripheral blood leukocytes of mice treated orally with rapitalam in acute and therapeutic doses / D.V. Kravchenko, N.V. Avdeeva, M.V. Korokin // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 9-11.

## ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ РАПИТАЛАМ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

*Авдеева Н.В.<sup>1</sup>, Корокин М.В.<sup>1</sup>, Гудырев О.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** На базе НИИ «Фармакология живых систем» г. Белгорода исследуется новая фармакологическая субстанция для лечения болезни Паркинсона –

Рапиталам [1-4]. Современные доклинические исследования [5] включают в себя изучение молекулярного, клеточного [6], органного [7] и системного [8] уровней изучения лекарственных препаратов. Далее проводится изучение фармакокинетики [9], био- и терапевтической эквивалентности [10], а также все виды токсикологических исследований [11]. Ниже приведены результаты доклинического изучения репродуктивной токсичности исследуемого вещества.

**Цель исследования** – изучение репродуктивной токсичности фармацевтической субстанции Рапиталама.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены крысы линии Вистар, весом 180-220 гр. Рапиталам вводили внутривентрикулярно в дозах 3 мг/кг и 30 мг/кг, самцам в течении 48 дней, самкам – 15 дней. Животным контрольной группы вводили растворитель. После завершения введения Рапиталама животных (опытных и контрольных) ссаживали с интактными в соотношении самки: самцы – 2:1 сроком на 10 дней. Через 20 дней беременности половину самок подвергали эвтаназии путем ингаляции CO<sub>2</sub>. Затем проводилась некропсия и исследование репродуктивных органов самок (подсчитывали число желтых тел в яичниках, мест имплантаций живых и мертвых плодов в матке). Далее вычисляли уровень пред- и постимплантационной смертности зародышей и определяли индекс фертильности (отношение числа беременных самок к числу самок, посаженных к самцам, умноженное на 100%).

**Результаты исследования.** Анализируя данные некропсии видимых патологических изменений обнаружено не было. Статистически значимых отличий количество желтых тел, мест имплантаций, живых плодов, а также предимплантационная смертность обнаружено не было. Мертвые плоды, как и постимплантационная смертность не обнаруживались ни в одной из исследуемых групп. Значения индекса фертильности в экспериментальных группах так же достоверно не отличались от показателей контрольной группы.

**Выводы.** Рапиталам в исследуемых дозировках не обладает негативным воздействием на генеративную функцию крыс.

#### **Список литературы**

1. Авдеева Н.В. Позитивная аллостерическая модуляция рецепторов mglur4 как потенциальный подход к лечению болезни паркинсона / Н.В. Авдеева, С. А. Сидорова, С. В. Поветкин // Известия высших учебных заведений. Медицинские науки. – 2018. – № 4. – С. 125. DOI: 10.21685/2072-3032-2018-3-18
2. Авдеева, Н.В. Исследования органного распределения и экскреции субстанции рапиталама / Н.В. Авдеева, М.В. Покровский, А.Л. Куликов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 88.
3. Kravchenko, D.V. Assessment of the dna damage level in peripheral blood leukocytes of mice treated orally with rapitalam in acute and therapeutic doses / D.V. Kravchenko, N.V. Avdeeva, M.V. Korokin // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 9-11.
4. Kravchenko D.V., Avdeeva N.V., Korokin M.V. Assessment of the DNA damage level in peripheral blood leukocytes of mice treated orally with Rapitalam in acute and therapeutic doses // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016. – Vol.2, №4. – P. 9-11. Doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-9-11
5. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tret-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, № 2. – P. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.4.26519>

6. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium. / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2 № 3. – С. 95-100.

7. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators. / S.A. Shahmardanova, O.N. Gulevskaya, P.A. Galenko-Yaroshevsky, P.D. Kolesnichenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2 № 4. – С. 95-102.

8. Yakushev, V.I. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 42-45.

9. Pharmacokinetic studies derived indole SS-68 with antiarrhythmic and antianginal properties. / P.A. Galenko-Yaroshevsky, A.L. Kulikov, D.V. Vankov, T.V. Avtina, K.F. Suzdalev, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 20-24.

10. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. / A.A. Buzov, A.L. Kulikov, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskii, O.A. Osipova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 52-57.

11. Ivlytskaya, I.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction. / I.L. Ivlytskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 25-35.

## ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАПИТАЛАМА

*Авдеева Н.В.<sup>1</sup>, Корокин М.В.<sup>1</sup>, Гудырев О.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Болезнь Паркинсона является нейродегенеративным заболеванием, основными симптомами которого являются тремор, нарушение координации, скованность движений. Современные принципы терапии направлены на уменьшение симптоматики данного заболевания, но не способны привести к его полному излечению. На базе НИИ «Фармакротния живых систем» проводится большое количество доклинических исследований новых препаратов [1]. Исследования проводимые на различных уровнях: молекулярном, клеточном [2], органном [3], системном [4] и организменном, наряду с изучением фармакокинетики [5], биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности [6], а также токсикологические исследования безопасности [7] – являются необходимой частью создания инновационных лекарственных средств. Ранее в ООО «НИИ ХимПар» синтезировали фармакологическую субстанцию, являющуюся модулятором mGluR 4 рецепторов – Рапиталам [8], который может внести существенный вклад в терапию болезни Паркинсона. В НИИ «Фармакология живых систем» проводится доклиническое исследование данной субстанции [9, 10].

**Цель исследования.** Экспериментальная оценка потенциальной цитогенетической активности модулятора mGluR4 рецепторов Рапиталам в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на экспериментальных белых мышах весом 24-28 гр., линии SHK. Все животные были

разделены на 2 рандомизированные группы (основная и контрольная) по 6 животных. Мышам экспериментальной группы перорально вводили 0,3 мл Рапиталама, группы негативного контроля – вводили по 0,3 мл 5% раствора диметилсульфоксида, а группу позитивного контроля облучали рентгеновским излучением в дозе 20 сГр. По появлению полихроматофильных эритроцитов, содержащих микроядра, оценивали цитогенетическое повреждение клеток костного мозга. Подсчет полихроматофильных эритроцитов с микроядрами осуществляли при помощи светового микроскопа с иммерсионным объективом при увеличении в 1000 раз.

**Результаты исследования.** При анализе экспериментальных данных выявлено отсутствие цитогенетической активности субстанции Рапиталам в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей как при однократном его введении в субтоксической дозе, так и при 4-дневном введении в терапевтической дозе. Значения количества полихроматофильных эритроцитов с микроядрами достоверно не отличались от позитивной и негативной контрольных групп.

**Выводы.** Рапиталам не влияет на цитогенетическую активность в полихроматофильных эритроцитах костного мозга как при однократном введении в субтоксической дозе, так и при 4-дневном пероральном введении в терапевтической дозе.

#### **Список литературы**

1. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>

2. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №3. – С. 95-100.

3. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators / S.A. Shahmardanova, O.N. Gulevskaya, P.A. Galenko-Yaroshevsky, P.D. Kolesnichenko // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 95-102.

4. Yakushev, V.I. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 42-45.

5. Pharmacokinetic studies derived indole SS-68 with antiarrhythmic and antianginal properties / P.A. Galenko-Yaroshevsky, A.L. Kulikov, D.V. Vankov, T.V. Avtina, K.F. Suzdalev, M.V. Pokrovskii // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 20-24.

6. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / A.A. Buzov, A.L. Kulikov, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskii, O.A. Osipova // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 52-57.

7. Ivlytskaya, I.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / I.L. Ivlytskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 25-35.

8. Авдеева Н.В. Позитивная аллостерическая модуляция рецепторов mglur4 как потенциальный подход к лечению болезни паркинсона / Н.В. Авдеева, С. А. Сидорова, С. В. Поветкин // *Известия высших учебных заведений. Медицинские науки*. – 2018. – № 4. – С. 125. DOI: 10.21685/2072-3032-2018-3-18

9. Авдеева, Н.В. Исследования органного распределения и экскреции субстанции рапиталама / Н.В. Авдеева, М.В. Покровский, А.Л. Куликов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 88.

10. Kravchenko, D.V. Assessment of the dna damage level in peripheral blood leukocytes of mice treated orally with rapitalam in acute and therapeutic doses / D.V. Kravchenko, N.V. Avdeeva, M.V. Korokin // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 9-11.

## ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ РАПИТАЛАМА

*Авдеева Н.В.<sup>1</sup>, Корокин М.В.<sup>1</sup>, Куликов А.Л.<sup>1</sup>, Гудырев О.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В современной фармакологии проводится огромное количество исследований инновационных препаратов. Доклинические исследования [1] на различных уровнях: молекулярном, клеточном [2], органном [3], системном [4] и организменном, наряду с изучением фармакокинетики [5], биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности [6], а также токсикологические исследования безопасности [7] – являются необходимой частью создания инновационных лекарственных средств. В ООО «НИИ ХимПар» был синтезирован аллостерический модулятор mGluR 4 рецепторов – Рапиталам – *N*-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,6-dihydro-4-methoxy-1-(2-methylphenyl)-6-oxo-3-pyridazinecarboxamide [8]. Фармакологическая субстанция – Рапиталам может стать современным препаратом для лечения болезни Паркинсона. На базе Белгородского государственного национального исследовательского университета НИИ «Фармакология живых систем» было проведено доклиническое исследование данного вещества [9, 10].

**Цель исследования.** Экспериментальное изучение основных фармакокинетических параметров модулятора mGluR4 рецепторов Рапиталама.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включено 12 кроликов мужского пола, весом 3300-3500 гр. Исследовался Рапиталам, представляющий собой порошок белого цвета. Раствор Рапиталама вводился внутривентрикулярно в дозе 30 мг/кг. Затем через 10, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 1440 мин после введения производили забор крови через катетер. Концентрацию исследуемого вещества в плазме крови кроликов определяли с помощью разработанного ранее метода – высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масселективным детектированием. Основные фармакокинетические параметры рассчитывали в соответствии с методическими рекомендациями по проведению доклинических исследований лекарственных средств под редакцией А.Н. Миронова [11] в Microsoft Office Excel 2010.

**Результаты исследования.** Анализируя результаты, полученные при однократном внутривентрикулярном введении Рапиталама было выявлено, что максимальная концентрация Рапиталама в плазме крови кроликов достигается через 480 минут (4,0 часа). Период полувыведения длительный (362,2 мин или 6,04 ч). Среднее время всасывания (MAT) Рапиталама составило 268,1 минута (4,47 ч). Абсолютная биодоступность  $f_a$  (%) Рапиталама при внутривентрикулярном введении у кроликов составила 26,8 %. Также изучалась линейность Рапиталама, в ходе чего подтверждена гипотеза линейности фармакокинетики Рапиталама.

**Выводы.** 1. Снижение концентрации Рапиталама в плазме крови кроликов носит быстрый и биэкспоненциальный характер.

2. Изучение линейности фармакокинетики показало, что отклик/доза в интервале дозирования от 0 до 30 мкг/кг у кроликов имеет линейную зависимость.

### Список литературы

1. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>

2. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №3. – С. 95-100.

3. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators / S.A. Shahmardanova, O.N. Gulevskaya, P.A. Galenko-Yaroshevsky, P.D. Kolesnichenko // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 95-102.

4. Yakushev, V.I. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 42-45.

5. Pharmacokinetic studies derived indole SS-68 with antiarrhythmic and antianginal properties / P.A. Galenko-Yaroshevsky, A.L. Kulikov, D.V. Vankov, T.V. Avtina, K.F. Suzdalev, M.V. Pokrovskii // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 20-24.

6. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / A.A. Buzov, A.L. Kulikov, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskii, O.A. Osipova // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 52-57.

7. Ivlytskaya, I.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / I.L. Ivlytskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 25-35.

8. Авдеева Н.В. Позитивная аллостерическая модуляция рецепторов mglur4 как потенциальный подход к лечению болезни паркинсона / Н.В. Авдеева, С.А. Сидорова, С. В. Поветкин // *Известия высших учебных заведений. Медицинские науки*. – 2018. – № 4. – С. 125. DOI: 10.21685/2072-3032-2018-3-18

9. Авдеева, Н.В. Исследования органного распределения и экскреции субстанции рапиталама / Н.В. Авдеева, М.В. Покровский, А.Л. Куликов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 2. – С. 88.

10. Kravchenko, D.V. Assessment of the dna damage level in peripheral blood leukocytes of mice treated orally with rapitalam in acute and therapeutic doses / D.V. Kravchenko, N.V. Avdeeva, M.V. Korokin // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 9-11.

11. Руководство по экспертизе лекарственных средств / Миронов А.Н. – Т. I. М.: Гриф и К. – 2013. – 322 с.



# МЕКСИДОЛ УМЕНЬШАЕТ ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ГНОЙНОМ МЕНИНГИТЕ

*Агаркова А.А.<sup>1</sup>, Покровский М.В.<sup>1</sup>, Колесниченко П.Д.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Не смотря на достижения современной медицины, смертность от бактериального менингита незначительно изменилась за последние 20 лет и, находится на достаточно высоком уровне (в диапазоне от 15% до 25% в развитых странах, в странах с ограниченными ресурсами от 54 до 70%). У многих выживших пациентов имеет место серьезные резидуальные неврологические и психоорганические последствия вплоть до инвалидизации (5-40 % пациентов) [1-5]. Перспективными для изучения нейропротективного действия при бактериальных гнойных менингитах являются производные 3-гидроксипиридина. Данные соединения проявляют нейропротективную и противовоспалительную активность [6, 7].

**Цель исследования.** Исследовать влияние препарата «Мексидол» на показатели окислительного стресса при бактериальном гнойном менингите.

**Материалы и методы исследования.** В эксперименте было выделено 3 группы крыс (n=10): 1) контрольные (группа с моделированным пневмококковым менингитом), 2) группа с моделированным пневмококковым менингитом и введением через 7 часов после индукции менингита препарата «Мексидол» в дозировке 7,5 мг/кг, 3) группа с моделированным пневмококковым менингитом и введением через 7 часов после индукции менингита препарата «Диклофенак» в дозировке 17,5 мг/кг. Соединение и лекарственные средства вводили внутримышечно. Наркотизацию животных в эксперименте выполняли с применением золептила 60 мг/кг и хлоралгидрата 150 мг/кг. Протокол исследования включал следующие этапы: моделирование пневмококкового менингита; выведение животных через 24 часа от момента индукции менингита и забор головного мозга для оценки показателей окислительного стресса. О выраженности окислительного стресса судили по активности следующих ферментов в гомогенате головного мозга крыс: каталазы, супероксиддисмутазы, ацетилгидропероксидазы, малонового диальдегида, оксид азота [8-15]. При статистической обработке данных рассчитывается среднее значение, величину стандартного отклонения. Различия считаются достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** За контроль принимали данные, полученные от животных с моделированным пневмококковым менингитом, не получавших лечение.

Показатели окислительного стресса в гомогенате головного мозга крыс оценивали с помощью метода ИФА (Табл. 1). В группе, получавшей препарат «Мексидол», наблюдалось статистически значимое снижение на 44 % активности малонового диальдегида и оксида азота, статистически значимое снижение активности супероксиддисмутазы на 11 %. Содержание каталазы и ацетилгидропероксидазы не отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе.

В группе, получавшей «Диклофенак», отмечалось статистически значимое снижение активности супероксиддисмутазы на 27%. Активность каталазы, малонового диальдегида, ацетилгидропероксидазы и оксида азота сопоставима с аналогичными показателями в группе контроля.

**Выводы.** Таким образом, данные, полученные при изучении активности ферментов окислительного стресса, подтверждают теорию наличия у препарата «Мексидол» нейропротекторных свойств. В связи с этим, можно сделать предположение, что «Мексидол» препятствует активации свободных радикалов при развитии патологического процесса в

головном мозге, блокирует процесс перекисного окисления липидов клеточных мембран, характерных для бактериального гнойного менингита.

**Таблица 1.** Показатели окислительного стресса при моделировании пневмококкового менингита ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

Показатель	Группы		
	Контрольные	«Мексидол» 7,5 мг/кг	«Диклофенак» 17,5 мг/кг
Каталаза, мкмкат/мл	20,76±0,43	19,93±0,55 <sup>#</sup>	20,07±0,27 <sup>#</sup>
Супероксиддисмутаза, мкмоль/л	24,4±0,85	21,71±0,59*	17,65±0,20*
Малоновыйдиальдегид, шт.	5,53±0,42	3,65±0,27*	5,49±0,43 <sup>#</sup>
Ацетилгидроперокси, у.е.	1,5±0,1	1,36±0,12 <sup>#</sup>	1,52±0,11 <sup>#</sup>
Оксид азота, мкмоль/л	4,9±0,41	3,26±0,25*	4,91±0,41 <sup>#</sup>

**Примечание:** \*  $-p < 0,05$ , #  $-p > 0,05$  по отношению к контрольной группе.

### Список литературы

1. Busl, K.M. Bacterial Infections of the Central Nervous System/ K.M Busl, T.P. Bleck // Current Infectious Disease Reports. – 2013. – Т. 1, №15. – С. 612-630.
2. Advances in treatment of bacterial meningitis/ D. van de Beek, M.C. Brouwer, G.E. Thwaites, A.R. Tunkel// Lancet. – 2012. – Т. 1, №380. – С. 693-702.
3. High Mortality amongst Adolescents and Adults with Bacterial Meningitis in Sub-Saharan Africa: An Analysis of 715 Cases from Malawi / E.C. Wall, K. Cartwright, Scarborough M. Scarborough, K. M. Ajdukiewicz, P. Goodson, J. Mwambene// PLoS ONE. – 2013. – Т. 1, № 8.
4. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications / H. Erdem, N. Elaldi, N. Oztoprak, G. Sengoz, O. Kaya // Int J Infect Dis. – 2014. – Т. 1, №19. – С. 13-19.
5. Miranda, J.Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis/ J. Miranda, A.R. Tunkel // Infect Dis Clin North Am. – 2009. – Т. 1, №23. – С. 19-25.
6. Effect of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives on bacterial growth in discontinuous cultures/ I.A. Volchegorskii, Pravdin E.V. Pravdin, A.V. Pospelova, L. I. Naljareva, T.V. Uzlova // EkspKlinFarmakol. – 2016. – Т. 1, №79. – С. 29-34.
7. Studying some pharmacological effects of new 3-hydroxypyridine derivative/ V.V. Yasnetsov, E.G. Tsublova, S.Y. Skachilova, Karsanova S.K. Karsanova, Ivanov Y.V. Ivanov // EkspKlinFarmakol. – 2016. – Т. 1, №79. – С. 3-8.
8. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O. Molchanova, T. Pokrovskaya, S. Povetkin, K. Reznikov // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 1, №2. – С. 9-15.
9. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators / S.A. Shahmardanova, O.N. Gulevskaya, P.A. Galenko-Yaroshevsky, P.D. Kolesnichenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 1, №2. – С. 95-102.
10. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by highperformance liquid chromatography with mass spectrometric detection / A.A. Buzov, A.L. Kulikov, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskii, O.A. Osipova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 1, №2. – С. 52-57.
11. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov //

Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 1, №4. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>

12. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 1, №2. – С. 95-100.

13. Pharmacokinetic studies of new antiparkinsonian drug rapitalam / N.V. Avdeeva, A.L. Kulikov, M.V. Pokrovskii, T.V. Avtina // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 1, №2. – С. 3-8.

14. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 1, №3. – С. 111-124.

15. Danilenko L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 1, №4. – С. 81-86. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25530>

## **МИКРОПЕЙЗАЖ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ БОЛЬНИЦЫ Г. БЕЛГОРОДА В 2018 Г.**

*Андрусь М.А.<sup>1</sup>, Урожевская Ж.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Одним из поздних осложнений сахарного диабета является синдром диабетической стопы (СДС), который включает в себя множество патологических изменений стопы и нижних конечностей, характеризующийся развитием диабетической язвы стопы, нейропатической остеоартропатии, диабетической нейропатии, гнойно-воспалительных осложнений [1]. Быстрый рост резистентности возбудителей к используемым антибактериальным препаратам обуславливает необходимость изучения локальной чувствительности выделяемых возбудителей к антибактериальным средствам [2-10], разработки современных методов диагностики и лечения с определением степени активности воспаления [11-13], поиска комплексных подходов к лечению [14-22].

**Цель исследования.** Изучить структуру возбудителей и их чувствительность у пациентов с гнойными осложнениями СДС, поступивших на лечение в отделении гнойной хирургии Городской больницы №2 г. Белгорода в 2018 г.

**Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование 21 историй болезни пациентов мужского (42%) и женского (58%) с синдромом диабетической стопы, с выделением возбудителя в диагностически значимом титре за 2018 г. По шкале Вагнера 2 степень – у 3 (14,3%) пациентов, 3 степень – у 16 (76,2%) пациентов, 4 степень – у 2 (9,5%) пациентов

**Результаты исследования.** При анализе структуры возбудителей, выделяемых при 3 степени Gr+ штаммы зарегистрированы в 63,63% случаев, Gr- штаммы – в 33,33% случаев. При исследовании чувствительности к антибиотикам Gr+ штаммов зарегистрировано нарастание уровня резистентности к цефокситину у верифицированных штаммов *S. aureus* до 43,8% при поражении стопы 3 степени. Среди выделенных штаммов коагулазонегативных стафилококков при 3 степени поражения стоп по Вагнеру выделено

37,5% резистентных к цефокситину. При анализе чувствительности энтерококков выявлен рост резистентности к ампициллину до 50% при сохраненной чувствительности к ванкомицину.

Штаммы, выделенной *E. coli* показали свою чувствительность к меропенему в 100% случаев, к амикацину – в 76% случаев, к ципрофлоксацину – в 76% случаев. Зарегистрирован сниженный уровень чувствительности к фторхинолонам, гентамицину, у выделенной *P. aeruginosa*: к ципрофлоксацину до 50%, гентамицину – до 50%, меропенему – до 50%, при сохраненной чувствительности к цефепиму – в 100% случаев, имипенему – 100% случаев.

**Выводы.** При 3 степени поражения стопы по классификации Вагнера у пациентов, находившихся на лечении в хирургическом отделении Городской больницы №2 г.Белгорода в 2018 г. преимущественно выделялись Gr+ штаммы, представленные золотистым и коагулазонегативным стафилококками, показавших свою резистентность к цефокситину более 40% случаев. Среди грамм отрицательных возбудителей, наибольшую активность показали меропенем, ципрофлоксацин и амикацин в отношении *E. coli*. К *P. aeruginosa* зарегистрирована чувствительность к цефепиму, имипенему.

### **Список литературы**

1. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV 7th Edition / I. Dedov, M. Shestakova, G. Galstyan // *Diabetes Mellitus*. – 2015. – Т. 18, №1S. – С. 4-112.

2. Подходы к выбору стартовой антибактериальной терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы, находящихся на лечении в белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа / Т.Н. Малородова, Т.Г. Покровская, А.А. Смирнов, Ж.С. Урожевская, Т.И. Кульченкова, В.П. Лиходедова // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. – 2017. – Т. 19, №5. – С. 106-112.

3. Analysis of dynamics of antibiotic resistance of pathogens in patients with diabetic foot syndrome undergoing in-patient treatment / Batishcheva, G.A., Malorodova, T.N., Pokrovskaya, T.G., Kazakova, E.E., Urozhevskaya, Z.N., Zhernakova, N.I., Osipova, O.A. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т.2, №1. – С. 46-51. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-46-51

4. Malorodova, T.N., Pokrovskaya, T.G., Kazakova, E.E., Urozhevskaya, Z.N. Diabetic foot syndrome: importance of microbiological monitoring and antimicrobial penetration of chemotherapeutic agents into the soft tissue lower limb in determining the treatment (2016) *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*, 2(2): 91-98. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-91-98

5. The choice of antimicrobial therapy among physicians in the treatment of gestational pyelonephritis / N.A. Chuhareva, R.A. Bontsevich, K.V. Shchurovskaya, D.S. Denisova // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, No 3 (2016). – С. 46-50. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-46-50

6. Approaches to antibiotic therapy in patients with calculous pyelonephritis, undergoing in-patient treatment in the department of urology / N.G. Filippenko, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, S.A. Batishchev, T.I. Kulchenkova, V.P. Lihodedova, J.S. Urojevskaya // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №1 – С. 73-78. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-73-78

7. Analysis of structure and antimicrobial resistance pathogens in patients with acute necrotizing pancreatitis / T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, J.S. Urojevskaya [et al.] // *International Journal of Pharmacy and Technology*. – 2016. – Т. 8, №3 – С. 15170-15174.

8. Assessment of senior medical students in the field of COPD (ASCO PROJECT) / Bontsevich R., Shchurovskaya K., Pokrovskaya T., Goncharova N., Barysheva V., Ketova G., Ponomareva A., Luchinina E. // *Respirology*. – 2015. – Т. 20. – С. 53.

9. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *A. baumannii*, выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями в области хирургического вмешательства / Т.А. Перцева, Е.Е. Богацкая, Р.А. Бонцевич, Е.В. Братусь // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2005. – Т. 7. № 2. – С. 48.

10. Pancreatogenic infections: importance of microbiological monitoring and penetration of antimicrobial chemotherapeutic agents into the pancreas when defining therapeutic approach / O.V. Filippova, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, Y.I. Afanasiev // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2015. – №4 (1). – С. 58-62. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-69-72

11. Противовоспалительные эффекты дистантного ишемического прекондиционирования в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, В.И. Кочкаров, А.Е. Королев, Л.В. Корокина, Б.В. Трифонов, О.В. Харитонов // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2011. – № 4-2 (99). – С. 49-53.

12. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / Ragulina, V.A., Kostina, D.A., Dovgan, A.P., Burda, Y.E., Nadezhdin, S.V. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.

13. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators / Shahmardanov S.A., Gulevskaya, O.N., Galenko-Yaroshevsky, P.A., Kolesnichenko, P.D. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т.2, №4. – С. 95-102. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-95-102

14. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекондиционировании / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.Е. Королев, В.И. Кочкаров, Т.А. Романова, И.А. Татаренкова // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2010. – № 22-2 (93). – С. 15-18.

15. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / Ivlytskaya, I.L., Korokin, M.V., Loktionov, A.L. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т.2, №2. – С. 25-35. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-25-35.

16. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / Buzov, A.A., Kulikov, A.L., Avtina, T.V., Pokrovskii, M.V., Osipova, O.A. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 52-57.

17. A new group of compounds derived from 4-, 5-, 6- and 7-aminoindoles with antimicrobial activity / Stepanenko IS, Yamashkin SA, Kostina YA, Batarsheva AA, Mironov MA // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т.4, №3. – С. 17-26. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.29905

18. Cardio protective action of thioctic acid combined with rosuvastatin in the combined hypoestrogen and LNAME- induced nitrogen oxide deficiency / V.I. Kochkarov, O.V. Molchanova, M.V. Pokrovskii, T.G. Pokrovskaya, et al. // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2014. – Т. 5, №6. – С. 1357-1360.

19. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. / Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Покровский М.В. и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – № 1-2. – С. 146-149.

20. Триггерный механизм противоишемического действия эритропоэтина и резвератрола / Даниленко Л.М., Покровский М.В., Новиков О.О., Корокина Л.В., Гончарова Д.В., Индерова А.В., Светличная Е.Н. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 10-2 (129). – С. 138-142.

21. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate: new concept of realization of cardioprotective effect / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т.5, № 6. – С. 1419-1422.

22. Малородова, Т.Н. Сравнительная оценка эффективности безафибрата и метформина у больных ИБС и нарушенной толерантностью к глюкозе / Т.Н. Малородова // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 11. – С. 25.

### **ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ КРЫС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИБОРА MINIMAX DOPPLER В УСЛОВИЯХ ПОДАВЛЕНИЯ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА**

*Баламутова Т.И.<sup>1</sup>, Лиходедова В.П.<sup>1</sup>, Аниканова Т.В.<sup>2</sup>, Лагутина Т.А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, РФ

**Актуальность.** Эндотелиальная дисфункция является одним из основных патогенетических звеньев, лежащих в основе заболеваний сердечно-сосудистой системы, что диктует необходимость совершенствования подходов к диагностике [1-4] и разработке подходов к ее коррекции [5-19]. Использование ультразвукового метода исследования позволяет неинвазивно проводить исследование кровотока в крупных сосудах и определять функциональное состояние сосудистой сети в норме и при патологии [20].

**Целью работы** была оценка скорости кровотока при исследовании функции эндотелия сосудов нижней конечности с использованием ультразвукового доплерографа в норме и при блокаде синтеза оксида азота.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена на самцах крыс линии Wistar массой от 270 до 380 г (n=14), полученных из питомника Столбовая РАМН (Московская обл.). Все манипуляции с животными проводили с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для эксперимента или в иных научных целях» [Directive2014/63/EU]. Все эксперименты были одобрены локальным Этическим комитетом (протокол № 7-2017 от 11 сентября 2017 г.).

В качестве регистрирующего устройства был использован ультразвуковой датчик УЗДП-009 с рабочей частотой 20 МГц доплерографа ультразвукового компьютеризированного для исследования кровотока Минимакс-Допплер-К с рабочей компьютерной программой ММ-Д-К-Minimax Doppler v. 2.1 (Санкт-Петербург, Россия). Животные были разделены на две равные группы: 1) интактные; 2) с нитро-L-аргинин-индуцированной (L-NAME-индуцированная) эндотелиальной дисфункцией (путем введения L-NAME внутривенно 25 мг/кг 1 раз за 40 минут до регистрации кровотока. После внутривенного наркоза (золетил 6 мг/100 г, хлоралгидрат 15 мг/100г) выполнялась регистрация исходного кровотока на уровне бифуркации правой бедренной

артерии. Для оценки вазомоторной функции эндотелия проводили функциональную сосудистую пробу с 5-минутным пережатием бедренной артерии у интактных крыс и крыс с L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункцией. Регистрация доплерограммы проводилась в течение 4 минут восстановления кровотока с последующей оценкой количественных линейных скоростных параметров, включающих максимальную систолическую ( $V_s$ ) и диастолическую скорость ( $V_d$ ), максимальные систолическую и диастолическую скорости по кривой средней скорости кровотока ( $V_{as}$ ,  $V_{ad}$ ), средняя скорость по кривой средней скорости кровотока ( $V_{am}$ ), пульсаторный индекс (PI) и резистивный индекс (RI).

**Результаты исследования.** 1) Средний прирост по показателям  $V_s$  и  $V_{as}$  на 3 минуте восстановления кровотока при регистрации доплерограммы у интактных крыс составил 36,02% ( $p < 0,05$ ) и 42,88% ( $p < 0,05$ ). У животных с L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункцией на 3 минуте восстановления кровотока при регистрации доплерограммы выявлено увеличение  $V_s$  и  $V_{as}$  на 12,01% и 16,59% соответственно.

2) На 3 минуте восстановления кровотока при регистрации доплерограммы зарегистрировано достоверное снижение параметров  $V_d$  и  $V_{ad}$  у интактных животных и крыс с L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункцией.

3) Выявлено увеличение PI на 3 минуте при регистрации доплерограммы в группе интактных крыс и крыс с L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункцией на 25,39% ( $p < 0,05$ ) и 17,51% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

4) На 3 минуте восстановления кровотока при регистрации доплерограммы в группе интактных крыс и крыс с L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункцией RI достоверно не изменялся.

**Выводы.** При проведении окклюзионной пробы у интактных крыс на 3 минуте восстановления кровотока при регистрации доплерограммы выявлен более выраженный прирост  $V_s$  и  $V_{as}$  по сравнению с группой крыс с L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункцией. При оценке PI выявлен более выраженный прирост в группе интактных крыс. Полученные данные могут свидетельствовать о необходимости дальнейшего сравнительного изучения окклюзионной пробы в оценке вазореактивных свойств сосудов при моделировании патологии эндотелия сосудов и изучения фармакологических эффектов лекарственных препаратов с прекондиционирующими и эндотелиотропными эффектами.

#### **Список литературы**

1. Тюренков, И.Н. Изменение кровотока в различных сосудистых регионах при стимуляции и блокаде синтеза эндогенного оксида азота / Тюренков И.Н., Воронков А.В. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 19, № 3. – С. 93-95.

2. Endothelial dysfunction: comparative evaluation of ultrasound dopplerography, laser dopplerflowmetry and direct monitoring of arterial pressure for conducting pharmacological tests in rats / V.O. Soldatov, T.N. Malorodova, T.I. Balamutova, A.O. Ksenofontov, A.P. Dovgan, Zh.S. Urozhevskaya // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4. №1. – С. 73-80. doi 10.3897/rrpharmacology.4.2552

3. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / Ragulina, V.A., Kostina, D.A., Dovgan, A.P., Burda, Y.E., Nadezhdin, S.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.

4. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / Buzov, A.A., Kulikov, A.L., Avtina, T.V., Pokrovskii, M.V.,

Osipova, O.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 52-57.

5. Use of Larginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / Shakhno, E., Savitskaya, T., Pokrovskaya, T., Yakushev, V., Pokrovsky, M., Grinshpan, D. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т.2, №1. С. 30-35. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-30-35

6. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / Ivliitskaya, I.L., Korokin, M.V., Loktionov, A.L. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т.2, №2. – С. 25-35. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-25-35.

7. Malorodova, T.N., Pokrovskaya, T.G., Kazakova, E.E., Urozhevskaya, Z.N. Diabetic foot syndrome: importance of microbiological monitoring and antimicrobial penetration of chemotherapeutic agents into the soft tissue lower limb in determining the treatment (2016) Research result: pharmacology and clinical pharmacology, 2(2): 91-98. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-91-98

8. Batishcheva, G.A., Malorodova, T.N., Pokrovskaya, T.G., Kazakova, E.E., Urozhevskaya, Z.N., Zhernakova, N.I., Osipova, O.A. Analysis of dynamics of antibiotic resistance of pathogens in patients with diabetic foot syndrome undergoing in-patient treatment (2016) Research result: pharmacology and clinical pharmacology, 2 (1), pp. 46-51. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-46-51

9. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / Molchanova, O., Pokrovskaya, T., Povetkin, S., Reznikov, K. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т.2, №1. – С. 9-15. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-9-15

10. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / Danilenko, L.M., Klochkova, G.N., Kizilova, I.V., Pokrovskii, M.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т.2, №3. – С. 95-100. doi: 11.18413/2500-235X-2016-2-3-95-100

10. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-Areductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / Denisyuk, T.A., Lazareva, G.A., Provotorov, V.Y., Shaposhnikov, A.A. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т.2, №1. – С. 4-8. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-4-8

12. Подходы к выбору стартовой антибактериальной терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы, находящихся на лечении в белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа / Т.Н. Малородова, Т.Г. Покровская, А.А. Смирнов, Ж.С. Урожевская, Т.И. Кульченкова, В.П. Лиходедова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. №5. – С. 106-112.

13. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. / Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Покровский М.В. и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – № 1-2. – С. 146-149.

14. Триггерный механизм противоишемического действия эритропоэтина и резвератрола / Даниленко Л.М., Покровский М.В., Новиков О.О., Корокина Л.В., Гончарова Д.В., Индерова А.В., Светличная Е.Н. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 10-2 (129). – С. 138-142.

15. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate: new concept of realization of cardioprotective effect / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т.5, № 6. – С. 1419-1422.



16. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-окси- пиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, Л.М. Даниленко, И.В. Цыбульский, В.Ю. Цепелев // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2009. – № 4. – С. 11-19.

17. Малородова, Т.Н. Сравнительная оценка эффективности безафибрата и метформина у больных ИБС и нарушенной толерантностью к глюкозе / Т.Н. Малородова // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 11. – С. 25.

18. Подходы к выбору стартовой антибактериальной терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы, находящихся на лечении в белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа / Т.Н. Малородова, Т.Г. Покровская, А.А. Смирнов, Ж.С. Урожевская, Т.И. Кульченкова, В.П. Лиходедова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. №5. – С. 106-112.

19. Маль, Г.С. Фармакоэкономическая оценка гиполипидемических препаратов у больных ишемической болезни сердца / Г.С. Маль, Т.Н. Малородова // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 9. – С. 116-117.

## **АНАЛИЗ ДИНАМИКИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ В УРОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ СВЯТИТЕЛЯ ИОАСАФА В 2015-2017 гг.**

*Баламутова Т.И.<sup>1</sup>, Нетребенко А.С.<sup>1</sup>, Урожевская Ж.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Мочекаменная болезнь – патология обмена веществ, вызванная различными эндогенными и/или экзогенными причинами, имеет наследственный характер и определяется наличием одного или нескольких камней органов мочевыделительной системы [1, 2]. Примерно в 4 из 5 случаев данное заболевание сопровождается развитием хронического пиелонефрита, наиболее часто встречаемыми возбудителями которого являются бактерии семейства Enterobacteriaceae, а именно, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*

Быстрый рост резистентности возбудителей к используемым антибактериальным препаратам обуславливает необходимость изучения локальной чувствительности выделяемых возбудителей к антибактериальным средствам [3-12], разработки современных методов диагностики и лечения с определением степени активности воспаления [13-15], поиска комплексных подходов к лечению [16-18].

**Цель исследования.** Изучение структуры возбудителей калькулезного пиелонефрита и чувствительности к антибиотикам у пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении урологии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа в период с января 2015г. по декабрь 2017 г.

**Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование 736 историй болезни пациентов мужского (42,2%) и женского (57,8%) пола старше 18 лет с диагнозом «калькулезный пиелонефрит», с выделением возбудителя в диагностически значимом титре в период с 2015 по 2017 гг.

Стандартное клиническое обследование состояло из бактериологического исследования мочи и ультразвукового исследования почек. Клиническим материалом для исследования являлась средняя порция утренней мочи.

Проводилась идентификация штаммов микроорганизмов, выделенных по результатам исследования мочи больных калькулезным пиелонефритом. Чувствительность микроорганизмов определялась диско-диффузионным методом. Результаты оценивали согласно критериям EUCAST. Расчеты были проведены на базе прикладного пакета статистических программ «Statistica 12.0».

**Результаты исследования.** При анализе штаммов, выделенных из мочи выявлено, что основными возбудителями, были *E. coli* в 34,8%, 40,3%, 41,2% случаев, *Klebsiella spp.* в 8,7%, 9,7%, 9,4% случаев, *Enterobacter spp.* в 20,3%, 11,2%, 10,4% случаев, *Proteus spp.* в 11,0%, 11,2%, 10,8% случаев, *Pseudomonas aeruginosa* в 5,2%, 8,0%, 6,3% случаев в 2015 г., 2016 г. и 2017 г. соответственно. При изучении чувствительности *E. coli* к антибиотикам зарегистрирована низкая чувствительность к ампициллину и защищенным аминопенициллинам. Все выделенные штаммы *E. coli* показали свою чувствительность к карбапенемам. Выявлен высокий уровень чувствительности *E. coli* к амикацину варьировала в 87,5% - 95,2% случаев; при невысокой чувствительности к гентамицину в 42,9% - 70,8% случаев. Чувствительность цефепима, как наиболее активного цефалоспорины, составила 58,3%, 47,9%, 42,9% случаев в 2015 г., 2016 г. и 2017 г. соответственно. Низкий уровень чувствительности зарегистрирован у фторхинолонов в 33,3%, 60,4%, 54,8% случаев выделенные штаммы чувствительны к ципрофлоксацину, фосфомицин был активен в 79,2%, 87,5%, 95,2% случаев в 2015 г., 2016 г. и 2017 г. соответственно. У выделенных штаммов *Klebsiella spp.* за 2015-2017 гг. выявлен высокий уровень резистентности к пенициллинам, цефалоспорины. У всех выделенных штаммов зарегистрирована резистентность к ампициллину, амоксициллин/клавуланату, но показали свою чувствительность к карбапенемам. Выявлена невысокая активность у фторхинолонов: выделено 28,5%, 10,5%, 13,6% чувствительных штаммов к ципрофлоксацину и 28,5%, 21,1%, 22,7% к левофлоксацину. Чувствительность к фосфомицину зарегистрирована в 71,4%, 63,2%, 68,2% случаев. Отмечена невысокая чувствительность к гентамицину (42,8%, 36,8%, 59,1%) в сравнении с амикацином (85,7%, 73,6%, 81,8%).

**Выводы.** На основании полученных данных за период с 2015 г.-2017 г. было установлено, что основными возбудителями при мочекаменной болезни, осложненной калькулезным пиелонефритом, являются возбудители семейства Enterobacteriaceae: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*. При анализе чувствительности к антибиотикам выделенных штаммов семейства Enterobacteriaceae в данный период наиболее высокую антибактериальную активность проявил класс карбапенемов, амикацин и фосфомицин.

#### **Список литературы**

1. Урология. / Учебник под редакцией академика РАМН Н.А. Лопаткина. / Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2013г. – С. 398.
2. Практическая урология. / Руководство для врачей. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев. / Москва, «Медфорум», 2012г. – С. 127.
3. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) / И.С. Палагин, М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14., № 4. – С. 280-302.
4. Approaches to antibiotic therapy in patients with calculous pyelonephritis, undergoing in-patient treatment in the department of urology / N.G. Filippenko, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, S.A. Batishchev, T.I. Kulchenkova, V.P. Lihodedova, J.S. Urojevskaya // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1 – С. 73-78. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-73-78

5. The choice of antimicrobial therapy among physicians in the treatment of gestational pyelonephritis / N.A. Chuhareva, R.A. Bontsevich, K.V. Shchurovskaya, D.S. Denisova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №3. – С. 46-50. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-46-50
6. Analysis of structure and antimicrobial resistance pathogens in patients with acute necrotizing pancreatitis / T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, J.S. Urojevskaya [et al.] // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Т. 8, №3 – С. 15170-15174.
7. Подходы к выбору стартовой антибактериальной терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы, находящихся на лечении в белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа / Т.Н. Малородова, Т.Г. Покровская, А.А. Смирнов, Ж.С. Урожевская, Т.И. Кульченкова, В.П. Лиходедова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. №5. – С. 106-112.
8. Assessment of senior medical students in the field of COPD (ASCO PROJECT) / Bontsevich R., Shchurovskaya K., Pokrovskaya T., Goncharova N., Barysheva V., Ketova G., Ponomareva A., Luchinina E. // Respiriology. – 2015. – Т. 20. – С. 53.
9. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *A. baumannii*, выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями в области хирургического вмешательства / Т.А. Перцева, Е.Е. Богацкая, Р.А. Бонцевич, Е.В. Братусь // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7, №2. – С. 48.
10. Batishcheva, G.A., Malorodova, T.N., Pokrovskaya, T.G., Kazakova, E.E., Urozhevskaya, Z.N., Zhernakova, N.I., Osipova, O.A. Analysis of dynamics of antibiotic resistance of pathogens in patients with diabetic foot syndrome undergoing in-patient treatment (2016) Research result: pharmacology and clinical pharmacology, 2 (1), pp. 46-51. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-46-51
11. Diabetic foot syndrome: importance of microbiological monitoring and antimicrobial penetration of chemotherapeutic agents into the soft tissue lower limb in determining the treatment / Malorodova, T.N., Pokrovskaya, T.G., Kazakova, E.E., Urozhevskaya, Z.N. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 91-98. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-91-98
12. Pancreatogenic infections: importance of microbiological monitoring and penetration of antimicrobial chemotherapeutic agents into the pancreas when defining therapeutic approach / O.V. Filippova, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, Y.I. Afanasiev // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – Т. 1. №4. – С. 58-62. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-69-72
13. Противовоспалительные эффекты дистантного ишемического прекондиционирования в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, В.И. Кочкаров, А.Е. Королев, Л.В. Корокина, Б.В. Трифонов, О.В. Харитонов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 4-2 (99). – С. 49-53.
14. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / Ragulina, V.A., Kostina, D.A., Dovgan, A.P., Burda, Y.E., Nadezhdin, S.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.
15. Shahmardanova, S.A., Gulevskaya, O.N., Galenko-Yaroshevsky, P.A., Kolesnichenko, P.D. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators (2016) Research result: pharmacology and clinical pharmacology, 2 (4), pp. 95-102. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-95-102
16. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекондиционировании / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский,

А.Е. Королев, В.И. Кочкаров, Т.А. Романова, И.А. Татаренкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22-2 (93). – С. 15-18.

17. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / Ivlitskaya, I.L., Korokin, M.V., Loktionov, A.L. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т.2, №2. – С. 25-35. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-25-35.

18. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / Buzov, A.A., Kulikov, A.L., Avtina, T.V., Pokrovskii, M.V., Osipova, O.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 52-57.

19. A new group of compounds derived from 4-, 5-, 6- and 7-aminoindoles with antimicrobial activity / Stepanenko IS, Yamashkin SA, Kostina YA, Batarshcheva AA, Mironov MA // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №3. – С. 17-26. doi: 10.3897/rpharmacology.4.29905

## **ОЦЕНКА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФИБРОБЛАСТОВ СЕРДЦА В ПРИСУТСТВИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ**

*Бердникова Е.А.<sup>1</sup>, Надеждин С.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В настоящее время доклинические исследования на молекулярном [1, 2, 3], клеточном [4], органном [5, 6], организменном [7], системном уровнях, наряду с исследованиями биоэквивалентности, терапевтической эквивалентности, безопасности, являются неотъемлемой частью разработки новых лекарственных средств [8, 9, 10].

К методам *in vitro* относят скрининговую или объёмную оценку эффективности и безопасности фармакологических веществ в модельных системах с использованием реакционных сред, клеточных линий и ферментов. На сегодняшний день методы *in vitro* популярны как с позиции гуманного обращения с животными, так и с точки зрения высокой экономической эффективности [11]. Известно, что подходы к оценке состояния системы энергопродукции *in vitro* разделяют на простые быстрые скрининговые протоколы и сложные алгоритмы анализа, которые требуют специального оборудования и особой тщательности в соблюдении условий измерений. В качестве индикаторов функционального состояния митохондрий применяют: митохондриальный мембранный потенциал (ММП), окислительно-восстановительное состояние, активность митохондриальных ферментов, митохондриальный рН, уровень восстановленности пиридиннуклеидов и ионов кальция и другие показатели [12, 13].

**Цель исследования** – оценить ММП при инкубации фибробластов сердца в присутствии антигипоксанта и противоопухолевых лекарственных препаратов для разработки протокола оценки выживаемости клеток МТТ-тестом.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальные исследования с использованием лабораторных животных проводили в соответствии с международными требованиями [14]. Фибробласты сердца выделяли из желудочков сердец новорожденных 6 суточных крыс. Ткань инкубировали в растворе ферментов (трипсин/коллагеназа Type I, Thermo Fisher Scientific, США). Для выхода клеток в суспензию смесь многократно пипетировали. Клетки культивировали во флаконах 25 см<sup>2</sup> (SPL Life sciences, Ю. Корея) в инкубаторе с 5% содержанием CO<sub>2</sub> при температуре 37°C в питательной среде DMEM/F12 (Thermo Fisher Scientific, США), содержащей 10% эмбриональной телячьей

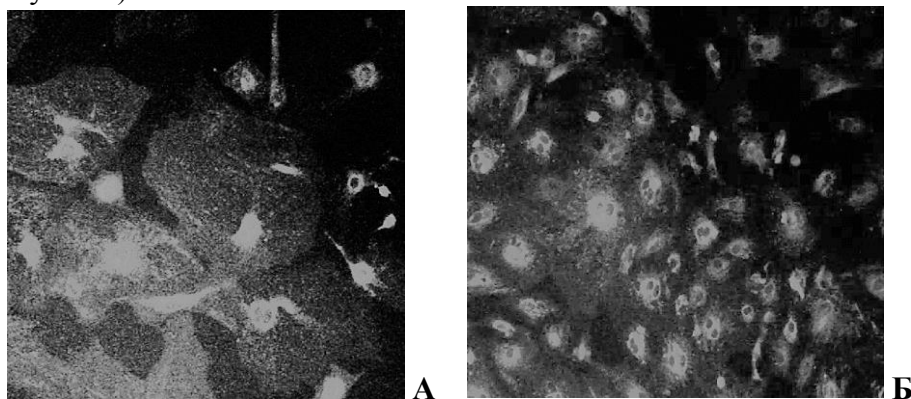
сыворотки (Biosera, Франция) и Гентамицин (50 мкг/мл). После 7 дней культивирования клетки снимали при помощи трипсина и подсчитывали количество клеток в суспензии, затем вносили суспензию клеток в лунки 24-х луночного планшета (SPL Life sciences, Ю. Корея) в количестве 350 000 клеток на лунку и 96 луночный планшет (SPL Life sciences, Ю. Корея) в количестве 50 000 клеток на лунку. Положительный контроль – лунки планшета с питательной средой DMEM/F12 (Thermo Fisher Scientific, США) без сыворотки, отрицательный контроль – лунки планшета с 5% раствором ДМСО (cat. 85190 Thermo Fisher Scientific, США).

В исследовании использованы лекарственные препараты которые были добавлены в питательную среду DMEM/F12 (Thermo Fisher Scientific, США) без сыворотки: Доксорубин (Teva Pharmaceutical Industries, Ltd., Израиль, 60мг/м<sup>2</sup>) – противоопухолевый антрациклиновый антибиотик, проявляет высокую антимитотическую активность; Цитозар/Цитарабин (PFIZER, Inc., США, 100мг/м<sup>2</sup>) – противоопухолевый антиметаболит, ингибитор синтеза ДНК; Триметазидин (Teva Pharmaceutical Industries, Ltd., Израиль, 60 мг/4,8л) – антигипоксанта, улучшает утилизацию кислорода и снижает потребность в нем.

На вторые сутки культивирования к клеткам находящимся в 24-х луночном планшете добавляли лекарственные препараты, и продолжали культивировать их в течение 24 часов. Затем в лунки добавляли флуоресцентный краситель MitoTracker Red CMXRos (Thermo Fisher Scientific, США) в конечной концентрации 200 мкМ, клетки инкубировали 30 мин в CO<sub>2</sub> инкубаторе. Данный флуоресцентный краситель концентрируется внутри митохондрий вследствие отрицательного заряда митохондриальной мембраны, кроме того, благодаря наличию хлорметильной группы краситель связывается с тиолами белков и пептидов в матриксе митохондрий. При помощи флуоресцентного микроскопа ECLIPSE Ti-S (компания NIKON, Япония) и программного обеспечения Nikon EZ-C1 FreeViewer (компания NIKON, Япония) определяли интенсивность флуоресценции митохондрий в 10 полях зрения.

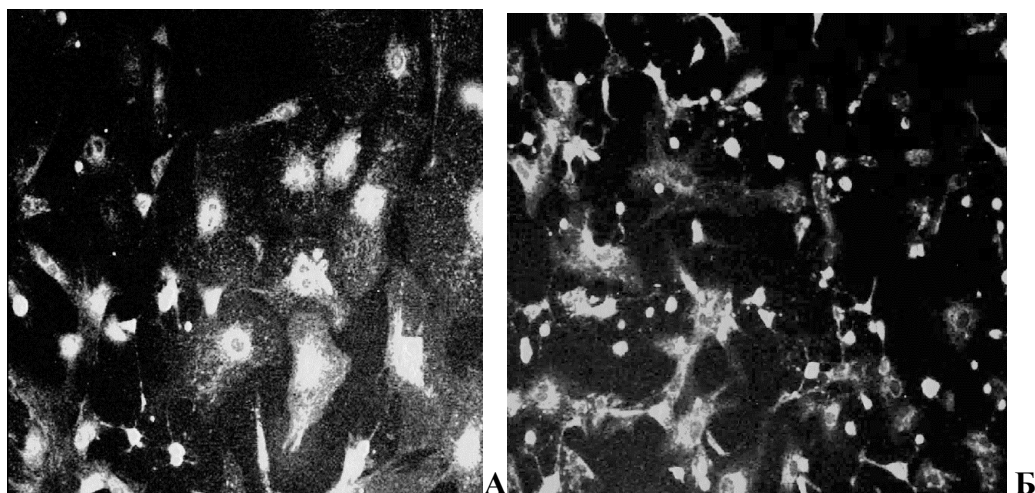
Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 6.0.

**Результаты исследования.** В ходе проведенного исследования было установлено, что низкая интенсивность флуоресценции MitoTracker Red CMXRos отмечается в группе положительного контроля –  $51,52 \pm 10,02$  у.е. (питательная среда без лекарственных препаратов) по сравнению с группой отрицательного контроля –  $57,98 \pm 11,85$  у.е. (питательная среда с 5% раствором ДМСО), что может быть связано с выходом клеток на стадию «плато» при котором происходит замедление процессов жизнедеятельности клетки вследствие невозможности дальнейшей пролиферации из-за нехватки питательных веществ и свободного пространства в лунке, при этом морфология клеток не изменена (рисунок 1).



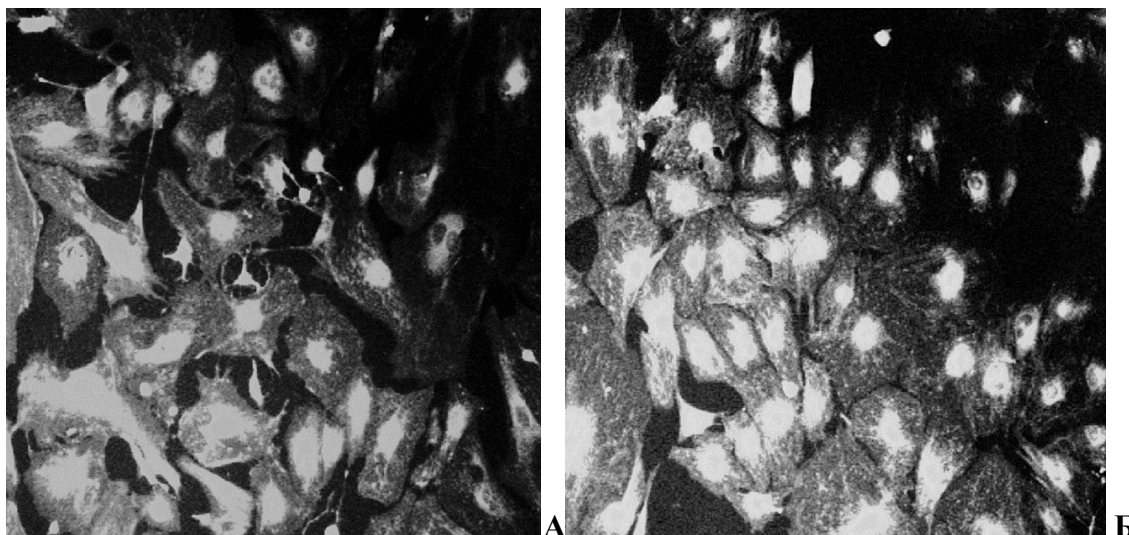
**Рисунок 1.** Интенсивность флуоресценции фибробластов сердца группы положительного контроля (А) и группы отрицательного контроля (Б). Ув. X 100

Также снижение интенсивности флуоресценции установлено в группе с препаратом Доксорубин –  $53,24 \pm 9,61$  у.е., различия по сравнению с положительным и отрицательным контролями не достоверны, что связано с цитотоксическим эффектом препарата, морфология клеток сильно изменена, встречаются отделившиеся от дна лунки клетки (рисунок 2). Механизм цитотоксического действия антрациклиновых антибиотиков связан, главным образом, с ингибированием синтеза нуклеиновых кислот путем интеркаляции между парами азотистых оснований, нарушением вторичной спирализации ДНК за счет взаимодействия с топоизомеразой II, а также связыванием с липидами клеточных мембран, сопровождающимся изменением транспорта ионов и клеточных функций.



**Рисунок 2.** Интенсивность флуоресценции фибробластов сердца группы положительного контроля (А) и группы с добавлением доксорубина (Б). Ув. X 100

Противоположный эффект был установлен в группах при добавлении лекарственных препаратов цитозар и триметазидин. Выявлено увеличение интенсивности флуоресценции при добавлении препаратов Цитозар –  $110,116 \pm 24,24$  у.е. и Триметазидин –  $117,72 \pm 19,35$  у.е., различия достоверны при  $p \leq 0,01$  по сравнению как с положительным, так и отрицательным контролями, морфология клеток не изменена (рисунок 3). Цитостатическое действие цитозара связано с нарушением синтеза нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), являясь фазоспецифичным антиметаболитом он преимущественно действует в S-фазе клеточного цикла, в которой происходит репликация ДНК. Триметазидин оказывает цитопротекторный эффект, который обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот). Так как, клетки находятся на стадии «плато» и не делятся, Цитозар не оказал своего цитотоксического эффекта. Являясь антиметаболитом он, по-видимому, запустил процессы, которые связаны с активацией тиольных групп белков и пептидов в матриксе митохондрий. Увеличение интенсивности флуоресценции при применении Триметазида связано с активацией гликолиза внутри клетки.



**Рисунок 3.** Интенсивность флуоресценции фибробластов сердца группы с добавлением цитозара (А) и группы с добавлением триметазида (Б). Ув. X 100

**Выводы.** При планировании опытов *in vitro* для оценки эффектов лекарственных препаратов, необходимо учитывать на какой стадии роста находится клеточная культура и количество пассажей. Лекарственные препараты, относящиеся к группе противоопухолевых антибиотиков, снижают активность митохондрий вне зависимости от состояния клетки по сравнению с противоопухолевыми антиметаболитами, о чем свидетельствует снижение мембранного потенциала митохондрий. Лекарственный препарат Триметазидин увеличивает активность митохондрий.

#### **Список литературы**

1. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhnelnitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, A.N. Tishin, D.A Kostina // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т 2, №1. – С. 63-66.
2. Yakushev, V.I Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 42-45.
- 3 Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-Areductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A Denisyuk, G.A Lazareva, V.Y Provotorov, A.A. Shaposhnikov // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 4-8.
4. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124.
5. Rajkumar, D.S.R Study of the influence of L-norvaline, rosuvastatin and their combination on the level of microcirculation in bone tissue in experimental osteoporosis and fractures on its background / D.S.R. Rajkumar, O.S. Gudyrev, A.V. Faitelson // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 20-24.
6. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86.

7. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / A.A Buzov, A.L. Kulikov, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskii, O.A. Osipova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 52-57.
8. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V.A. Kalmykov, P.A. Kusov, M.I Yablonskaia, E.N. Korshunov, D.S. Korshunova, M.V. Kubekina, Y.Y. Silaeva, Y.Y. Deykin, N.E. Lukyanov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 97-104. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.32209>
9. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tret-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral / A.V Voronkov, D.I Pozdnyakov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>
10. Diabetic foot syndrome: importance of microbiological monitoring and antimicrobial penetration of chemotherapeutic agents into the soft tissue lower limb in determining the treatment / T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, E.E. Kazakova, Z.N Urozhevskaya // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 291-98.
11. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий / Г.А. Фрелих, Н.Ю. Поломеева, А.С. Васильев, В.В. Удут // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2013. – Т. 28, №3. – С. 7-13.
12. Селезнева, А.И. Комплексный подход к изучению фармакологических веществ In vitro, ex vivo, In vivo / А.И. Селезнева, А.В. Калатанова, О.В Афонькина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – №6-2(37). – С. 125-127.
13. Prashant Mishra Metabolic regulation of mitochondrial dynamics / Prashant Mishra, David C. Chan // Journal of Cell Biologie. – 2016. – Т. 212, №4. – С. 379-387. doi: 10.1083/jcb.201511036
14. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition // Washington, DC: The National Academies Press. National Research Council. – 2011. – 248 с. <https://doi.org/10.17226/12910>.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЗНАНИЙ ВРАЧЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В ВОПРОСАХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**

*Бонцевич Р.А.<sup>1</sup>, Вовк Я.Р.<sup>1</sup>, Компаниец О.Г.<sup>2</sup>, Космачева Е.Д.<sup>2</sup>, Кириченко А.А.<sup>3</sup>, Прозорова Г.Г.<sup>4</sup>, Невзорова В.А.<sup>5</sup>, Мартыненко И.М.<sup>5</sup>, Барышева В.О.<sup>6</sup>, Кетова Г.Г.<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>«Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, РФ

<sup>3</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва, РФ

<sup>4</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, РФ

<sup>5</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, РФ

<sup>6</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, РФ

**Актуальность.** Сердечно-сосудистые заболевания в последнее время остаются лидерами в современной структуре смертности, как в России, так и во всём мире [1]. Артериальная гипертония является одним из главных факторов риска развития цереброваскулярных и почечных осложнений, которые, как правило, и являются причиной инвалидизации населения, а в запущенных случаях даже летального исхода [2].



По данным на сегодняшний день распространённость гипертонии составляет около 40% среди взрослого населения [3].

Для предотвращения развития опасных осложнений необходима своевременная диагностика гипертонии с правильным определением стадии, степени и риска заболевания, а также дальнейшая рациональная коррекция данной патологии [4-11].

**Цель.** Оценка уровня знаний врачей терапевтического профиля в вопросах определения и классификации артериальной гипертонии при помощи метода анонимного анкетирования.

**Материалы и методы.** В данной работе проводился анализ результатов анонимного анкетирования врачей, проведенного в рамках серии мультицентровых исследований по определению уровней знаний специалистов-медиков. Были обработаны 335 анкет врачей терапевтического профиля из 7 городов России (Краснодар, Белгород, Майкоп, Москва, Липецк, Воронеж, Челябинск). В анкете были представлены вопросы, касающиеся различных разделов артериальной гипертонии. Данная работа посвящена анализу вопросов определения и классификации данной патологии.

**Результаты исследования.** Правильно определили уровень артериального давления, при котором возможен диагноз «артериальная гипертония» (систолическое артериальное давление  $\geq 140$  мм рт. ст., диастолическое артериальное давление  $\geq 90$  мм рт.ст.), 81% врачей.

Указали верную степень артериальной гипертонии согласно предложенным вариантам уровня давления в мм рт. ст.:

1. 190/100 и 140/110, что соответствует 3 степени, 92% и 38% врачей, соответственно.

2. 155/105 и 160/80, что соответствует 2 степени, 76% и 78% врачей, соответственно.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют, что уровень знаний врачей в вопросе определения артериальной гипертонии является достаточно высоким. Однако с некоторыми вопросами классификации гипертонии врачи справились неудовлетворительно. Данные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования знаний врачей в этом вопросе.

#### **Список литературы**

1. World Health organization. The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (January 2017)

2. Ezzati M. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease / M. Ezzati, A.D. Lopez, A. Rodgers // *Lancet*. – 2002. – Nov 2. – 360 (9343). – С. 1347-60.

3. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. – 2013. – №34. – С.2159-2219.

4. Provotorov, V.Y. Studying of endothelium -and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid at modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y.Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovsky // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т.2, №1. – С. 16-19.

5. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-Areductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling // Т.А. Denisyuk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, A.A. Shaposhnikov // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т.2, №1. – С. 4-8.

6. Yakushev, V.I. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т.2, №1. – С. 42-45.

7. Use of Larginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial disfunction / E. Shakhno, T. Savitskaya, T. Pokrovskaya, V. Yakushev, M. Pokrovsky, D. Grinshpan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 30-35.

8. Evaluation of cardioprotective effects of the incretinmimetics exenatide and vildagliptin in the experiment / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, I.A. Tatarenkova, A.V. Khavansky, A.S. Timokhina, A.P. Dovgan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 57-63. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57-63

9. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / Danilenko L.M., Skachilova S.Ya., Nadezhdin S.V., Timokhina A.S., Shcheblykina O.V., Kotelnikova A.S. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 125-132. doi 10.3897/rrpharmacology.4.28414

10. Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment in 13 Regions of Russian Federation by Results of the International Research / A.V. Kontsevaya, K. Bates, E.A. Goryachkin, N. Bobrova, L.I. Syromiatnikova, Y.V. Popova, D.Y. Platonov, I.V. Osipova, A.M. Nedbaikin, T.N. Malorodova, O.A. Mirolubova, D.V. Kryuchkov, L.A. Khaisheva, A.S. Galyavich, M.V. Franz, A.Y. Efanov, D.V. Duplyakov, O.M. Drapkina, D. Leon, M. McKee // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2018. – Т. 14, №4. - С. 474-487. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-474-487

11. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. doi 10.3897/rrpharmacology.4.25530

## **РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ КОНТАКТНО-АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У КРЫС ЛИНИИ Wistar**

*Бурда Ю.Е.<sup>1</sup>, Сарычева М.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Чтобы подтвердить эффективность новых лекарственных препаратов, заниматься их поиском и разработкой, необходимо исследование на модели заболевания у нескольких видов животных [1-5]. Но перечень моделей кожных болезней сильно ограничен: контактно-аллергический и атопический дерматит у мышей, крыс, а также некоторое количество других моделей, разработанных на генетически модифицированных животных, мало доступных отечественным исследователям. Реакция контактной чувствительности мышей к 2,4-динитрофторбензолу (ДНФБ) является моделью иммунного ответа *in vivo*, воспроизводящей контактный дерматит у человека. Известно, что иммунный ответ при развитии гиперчувствительности замедленного типа опосредуется преимущественно Т-лимфоцитами, поскольку эти клетки могут адаптивно переносить реакцию от сенсibilизированного экспериментального животного несенсибилизированному [11-14]. Реакция гиперчувствительности замедленного типа проявляется в виде воспаления (обычно кожи) в месте повторного попадания антигена. Таким образом, поиск хорошо воспроизводимых экспериментальных моделей

заболеваний является актуальным до сих пор для повышения качества проводимой стандартной и новой лекарственной терапии [6-10]. Доклинические исследования [15-20] на организменном, клеточном и системном уровнях с моделированием патологии необходимы для создания новых лекарств.

**Цель исследования.** Провести поиск экспериментальной модели *in vivo* на лабораторных животных, которая будет реализовываться по Т-клеточно-опосредованному патогенетическому механизму для дальнейшего поиска эффективного лекарственного средства. Целью данного исследования является разработка модели контактно-аллергического дерматита у крыс линии Wistar.

**Материалы и методы исследования.** В опыт были включены 10 белых половозрелых крыс, самки линии Wistar (масса  $250 \pm 10$  г, возраст 4–5 мес).

В качестве индуктора использовали в первый день исследования 3% ДНФБ (динитрофторбензол), в последующие дни эксперимента 1% ДНФБ, который наносили в количестве 200 мкл на предварительно депилированную кожу верхней половины спины.

**Результаты исследования.** На 6 сут. от начала эксперимента отмечались признаки выраженного воспаления и гиперемии, которые увеличивались к следующим суткам. В ходе проведенного эксперимента у животных были отмечены признаки воспаления, в том числе явления гиперемии и отека. Значительных явлений общей интоксикации в обеих группах не выявлено.

**Выводы.** Модель контактно-аллергического дерматита с межклеточным отеком в эпидермисе, гипертрофией и гиперплазией эндотелиальных и элементов сосудов, сужением их просвета, а также периваскулярными инфильтратами, состоящими из лимфоидных клеток, макрофагов, фибробластов, были подтверждены гистологически. Таким образом, аппликации 3%, 1% суспензии динитрофторбензола на кожу спины самок у крыс линии Wistar приводят к стабильно воспроизводимому развитию контактно-аллергического дерматита.

#### **Список литературы**

1. Mechanisms underlying helper T-cell plasticity: implications for immune-mediated disease / K. Hirahara, A. Poholek, G.Vahedi, A.Laurence, Y.Kanno et al. // the journal of allergy and clinical immunology. – 2013. – Т. 1, №5 – С. 1276-87
2. Unmet needs in the treatment of psoriasis / Knud Kragballe K., van de Kerkhof., K.B. Gordon // European journal of dermatology. - 2014 – Т. 24, №5 – С. 523–532
3. Kostina, D.A. Interleukin-6 is a potential target for a correction of endothelial dysfunction associated with low-grade systemic inflammation / D.A. Kostina, T.G.Pokrovskaya, E.A.Beskhmel'nitsyna // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т.3, №3. – С. 89-96. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-89-96
4. Popov, N.S. Assessment of pharmacological activity and bioavailability of the new derivative 1,3,4-thiadiazole / N.S. Popov, M.A. Demidova, A.S. Malygin // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology – 2018. – Т.4, №2. – С. 27–46. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27582>
5. Nuclear factor kappa B as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т.3, №1 – С. 114-124. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124
6. Assier, H. Very late sensitization to parabens induced by repeated applications of an anaesthetic therapeutic plaster to non-damaged skin / H. Assier, P. Wolkenstein, O. Chosidow // Contact Dermatitis – 2018. – Т. 79, №3 - С. 1-13. doi: 10.1111/cod.13029.

7. Shulginova, A.A. Disorders of the immune status in patients with chronic cerebral ischemia; differentiated pharmacological correction / A.A.Shulginova, A.I.Konoplyva, N.A.Bystrova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – T. 4, №2. – C. 105–123. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28304>
8. Allergic contact dermatitis caused by octylisothiazolinone in a leather sofa / Y. Alipour Tehrani, S. Quenan, A. Bugey, P.Piletta // Contact Dermatitis – 2018. – T.79, №3 – C.188-189.[doi:10.1111/cod.13024](https://doi.org/10.1111/cod.13024)
9. Seletskaya, V.V. Dermatoprotective activity of a combination of enoxifol with rexod in a reduced form the blood circulation in the skin in diabetes mellitus and hypercholesterinemia / V.V. Seletskaya, P.A. GalenkoYaroshevskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – T.3, №1 – C.32-48. [doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-32-48](https://doi.org/10.18413/2500-235X-2017-3-1-32-48).
10. Nograles, K.E. New insights in the immunologic basis of psoriasis / K.E. Nograles, B. Davidovici, J.G. Krueger // Semin Cutan Med Surg. - 2010. - T. 29, №1. - C. 3-9
11. Menter, A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents / A. Menter, N.J. Korman, C.A.Elmetts // J Am Acad Dermatol.- 2009. – T.61, № 3. – C. 451-85
12. Smith, C.H. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis / C.H. Smith, Z.K. Jabbar-Lopez, Z.Z. Yiu // Br J Dermatol. – 2017. – T.177, C. 628-636
13. Nast, A. Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment / A. Nast, L. Amelunxen, M. Augustin // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. - 2018. – T. 16, №1. - C.645-669
14. Bassi, E.J. Immune regulatory properties of multipotent mesenchymal stromal cells: Where do we stand? / E.J. Bassi, C.A. Aita, N.O Camara // World J Stem Cells. – 2011. –T. 3, №1. – C.5-7
15. Use of Larginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E. Shakhno, T. Savitskaya, T. Pokrovskaya, V. Yakushev, M. Pokrovsky, D. Grinshpan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – T. 2, №1. – C.30-35
16. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, Korokin, M.V. Avtina // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. - T.2, №1. - C. 63 -66
17. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O. Molchanova, T. Pokrovskaya, S. Povetkin, K. Reznikov // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – T. 2, №1. - C. 9-15
18. Shabelnikova, A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – T. 2, № 2. – C. 67-90
19. Correction of Retinal Angiopathy of Hypertensive Type by Minoxidil, Sildenafil in Experiment / A.A. Peresyapkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – T.2, № 4. – C.34-44
20. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – T. 2, №3. – C.95-100

## РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПСОРИАЗА У КРЫС ЛИНИИ WISTAR

Бурда Ю.Е.<sup>1</sup>, Сарычева М.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Для того, чтобы успешно проводить поиск и подтверждать эффективность новых лекарственных препаратов необходимо исследование на модели заболевания у нескольких видов животных [1-4]. Однако экспериментальные модели кожных болезней ограничены: так как большинство, разработаны на генетически модифицированных животных [5, 15, 16, 17], и лишь недавно разработана модель имихимод-индуцированного псориазоподобного поражения кожи у мышей линии BALB/c и C57BL/6 [6-10]. Доклинические исследования [18-20] на организменном, клеточном и системном уровнях с моделированием патологии псориаза необходимы для создания новых лекарств.

**Цель исследования.** Разработка модели псориазоподобного поражения кожи у крыс линии Wistar.

**Материалы и методы исследования.** В опыт были включены 10 самцов и 10 самок, массой от 210 до 270 г. В качестве индуктора использовали 1% суспензию имихимода в оливковом масле с добавлением 10% ДМСО, которую наносили в количестве 200 мкл на предварительно депилированную кожу верхней половины спины.

**Результаты исследования.** На 4 сут. отмечались признаки выраженного воспаления и гиперемии, но без образования пустул и гнойных корок. 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 3 животных оно носило минимальный характер, и у 3 животных его выраженность не отличалась от группы самцов. Значительных явлений общей интоксикации в обеих группах не выявлено.

**Таблица 1.** Признаки воспаления, развивающиеся после местного применения имихимода.

Животные, количество животных	Признаки воспаления, развивающиеся после местного применения имихимода		
	гиперемия	отёк	шелушение
Группа самцов	10	10	10
Группа самок	3	3	3

**Выводы.** 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. [11, 12, 13, 14]

### Список литературы

1. Mechanisms underlying helper T-cell plasticity: implications for immune-mediated disease / K. Hirahara, A. Poholek, G.Vahedi, A.Laurence, Y.Kanno et al. // the journal of allergy and clinical immunology. – 2013. – Т. 131, № 5 – С. 1276-87
2. Effects of Topical Application of Betamethasone on Imiquimod-induced Psoriasis-like Skin Inflammation in Mice / H. Mori, K. Arita, T. Yamaguchi, M. Hirai, Y. Kurebayashi, J. Kobe // Med Sci. – 2016. – Т.62, №4 – С. 79-88

3. Seletskaya, V.V. Dermatoprotective activity of a combination of enoxifol with rexed in a reduced form the blood circulation in the skin in diabetes mellitus and hypercholesterinemia / V.V. Seletskaya, P.A. GalenkoYaroshevskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – T.3, №1 – C. 32-48. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-32-48.
4. Lazarenko, V.A. Pharmacological effects of the synthetic analogue of the indolicidin on the regeneration of burn and cold wounds in the experiment / V.A Lazarenko., Y.D Lyashev., N.I. Shevchenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – T.3, №2. – C.38-49. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-38-49
5. Isogarcinol Extracted from *Garcinia mangostana* L. Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Skin Lesions in Mice / S. Chen, K. Han, H. Li, J. Cen, Y. Yang, H.Wu, Q. Wei // Journal of Agricultural and Food Chemistry – 2017 – T.65, №4. - C.846-857. doi: 10.1021/acs.jafc.6b05207
6. Test-system for estimation of activity of GSK-3 inhibitors as antihypoxants and differentiation of endothelial progenitors in vitro / Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin, E.V. Zubareva, M.V. Pokrovskii, A.V. Faitelson., S.Y. Burda, M.S. Shirina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – T.2, №1. – C. 58-62.
7. Use of Larginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E. Shakhno, T. Savitskaya, T. Pokrovskaya, V. Yakushev, M. Pokrovsky, D. Grinshpan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – T. 2, №1. – C.30-35
8. Pleyotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F.Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – T. 3, №2. – C.3-13
9. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, Korokin, M.V. Avtina // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – T.2, №1. – C. 63-66
10. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A.Ragulina, D.A.Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – T.3, №1. – C.114-124
11. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O. Molchanova, T. Pokrovskaya, S. Povetkin, K. Reznikov // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – T. 2, №1. – C. 9-15
12. Kostina, D.A. Interleukin-6 is a potential target for a correction of endothelial dysfunction associated with low-grade systemic inflammation / D.A. Kostina, T.G.Pokrovskaya, E.A.Beskhmel'nitsyna // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – T.3, №3. – C. 89-96. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-89-96
13. Shulginova, A.A. Disorders of the immune status in patients with chronic cerebral ischemia; differentiated pharmacological correction / A.A.Shulginova, A.I. Konoplyva, N.A.Bystrova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – T. 4, №2. – C. 105–123. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28304>
14. Bassi, E.J. Immune regulatory properties of multipotent mesenchymal stromal cells: Where do we stand? / E.J. Bassi, C.A. Aita, N.O Camara // World J Stem Cells. – 2011. –T. 3, №1. – C.5-7
15. Smith, C.H. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis / C.H. Smith, Z.K. Jabbar-Lopez, Z.Z. Yiu // Br J Dermatol. – 2017. – T.177, C. 628-636

16. Nast, A. Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment / A. Nast, L. Amelunxen, M. Augustin // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. - 2018. – Т. 16, №1. - С.645-669

17. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhnelnitsyna, Korokin, M.V. Avtina // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 63-66

18. Shabelnikova, A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 67-90

19. Correction of Retinal Angiopathy of Hypertensive Type by Minoxidil, Sildenafil in Experiment / A.A. Peresypkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 4. – С.34-44

20. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. –Т. 2, № 3. – С.95-100

## **ДИНАМИКА УРОВНЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ СЕТЧАТКИ ЧЕРЕЗ 1 ЧАС РЕПЕРФУЗИИ**

*Вайн Д.С.<sup>1</sup>, Дубовцова Е.Ю.<sup>1</sup>, Гордиенко Д.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Ишемические повреждения сетчатки является одной из ведущих причин инвалидности по зрению у людей различных возрастных групп [1]. Терапия препаратами имеющимися на сегодняшний день не обеспечивает должный уровень эффективности, что обеспечивает актуальность проблемы по расширению арсенала лекарственных средств для лечения глазных болезней, связанных с ишемией-реперфузией [2, 3].

Наиболее перспективным для изучения, с нашей точки зрения, является рекомбинантный эритропоэтин. Данный фармакологический агент зарекомендовал себя в ранее проведенных работах по изучению протективного действия фармакологического preconditionирования на различных моделях [4, 5]. Несмотря на стремительное развитие экспериментальной фармакологии [6, 7], распространение рекомбинантных препаратов [8, 9, 10], совершенствование методов направленного синтеза, позволяющих создавать высокоселективные препараты [11, 12], остаются высокоактуальными классические препараты [13, 14, 15], в том числе производные поэтинов.

В связи с вышесказанным, актуальным явилось изучение возможностей фармакологической коррекции ишемических повреждений сетчатки с использованием рекомбинантного эритропоэтина в эксперименте.

**Цель исследования.** Изучение влияния дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) и фармакологического preconditionирования эритропоэтином (ЭПО) на уровень микроциркуляции через 1 час реперфузии.

**Материалы и методы исследования.** Опыты проведены на 70 беспородных обоеполоых крысах массой 225-275 г. Моделирование ишемии-реперфузии (ИС) сетчатки глаза проводили под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг массы тела животного, внутривенно) путем оказания механического давления (110 мм.рт.ст.) на переднюю камеру глаза в течение 30 минут [16, 17]. Подтверждением формирования ишемии служило отсутствие глазного кровотока.

Для изучения протективных свойств ДИП, фармакологического preconditionирования эритропоэтином выполнено 4 серии эксперимента, по 10 животных в каждой группе: 1- группа интактных животных; 2 – с ишемией-реперфузией сетчатки (контроль); 3– с коррекцией патологии ДИП; 4 – с коррекцией рекомбинантным эритропоэтином (ЭПО); 5 – контроль + глибенкламид (блокатор АТФ-зависимых калиевых каналов); 6 – ДИП + глибенкламид; 7 – ЭПО + глибенкламид;

ДИП проводили 10-минутным пережатием бедренной артерии путем наложения жгута на проксимальную треть бедра за 40 мин до моделирования ишемии сетчатки, после чего следовал 30-минутный эпизод реперфузии.

Для изучения preconditionирующего эффекта рекомбинантный эритропоэтин (Эпокрин, ФГУП ГосНИИ ОЧБ) вводили в/б в дозе 50 за 30 минут до моделирования патологии.

Глибенкламид («Манинил» (Берлин-Хеми АГ) вводили в дозе 5 мг/кг однократно за 60 мин до моделирования ишемии.

Динамику уровня микроциркуляции оценивали через 1 час реперфузии. Для этого под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг массы тела животного, внутривенно) животное фиксировали. Измерение уровня микроциркуляции в сетчатке крыс осуществляли с помощью лазер-доплер флоуметра Вiorac-systems MP-150 и датчика TSD-144 иглообразного типа (США). Для этого производили регистрацию уровня микроциркуляции в сетчатке в 10 точках по окружности склеры с шагом 1 мм. Запись кривой уровня микроциркуляции проводили в течение 20 секунд в каждой точке. Из полученных десяти значений выводили среднее, которое вносили в протокол и принимали за уровень микроциркуляции в сетчатке у данного животного. Из 10 полученных значений выводили среднее, которое принимали за уровень микроциркуляции в сетчатке в данной группе животных.

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях ненормального распределения были рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах (QR). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

**Результаты.** Динамика гемодинамических изменений в сетчатке через 1 час реперфузии представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Изменение уровня микроциркуляции в сетчатке через 1 ч реперфузии (M±m; n=10), п.е.

№ п.п.	Экспериментальные группы	Уровень микроциркуляции через 1 ч, п.е.
1	Интактные	738,9±37,6y
2	Модель ишемии-реперфузии сетчатки	1155,0±51,9*
3	ИС+ДИП	952,0±25,8*y
4	ИС+ ЭПО 50 МЕ/кг	798,5±12,3 y
5	ИС + глиб., 5 мг/кг	1135,8±31,2*
6	ИС + ДИП + глиб., 5 мг/кг	1144,7±20,7*
7	ИС + ЭПО 50 МЕ/кг + глиб., 5 мг/кг	1148,5±14,3*

**Примечание:** \* – p<0,05 в сравнении с интактными; y – p<0,05 в сравнении с моделью ишемии-реперфузии сетчатки.



Уровень микроциркуляции в сетчатке интактных крыс составил  $738,9 \pm 37,6$  п.е. (перфузионных единиц). Уровень микроциркуляции после моделирования ишемии в группе контроля составил после 1 ч реперфузии  $1155,0 \pm 51,9$  п.е., что достоверно выше значения в группе интактных животных ( $p < 0,001$ ). На фоне коррекции патологии ДИП уровень микроциркуляции в сетчатке после 1 ч реперфузии достоверно снижается до  $952,0 \pm 25,8$  п.е. ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля (с ИС).

При коррекции моделируемой патологии ЭПО уровень микроциркуляции в группе снижается до  $798,5 \pm 12,3$  п.е. и также достоверно отличается от значений в группе контроля ( $p < 0,001$ ).

Введение глибенкламида в группах с коррекцией ДИП и ЭПО предотвращало понижение уровня микроциркуляции, что подтверждает наличие прекондиционирующего эффекта у рекомбинантного ЭПО в дозе 50 МЕ/кг на модели ишемии сетчатки крыс после 1 ч реперфузии.

**Выводы.** На основании полученных данных можно сделать вывод, что коррекция патологии ДИП и ЭПО в дозе 50 МЕ/кг массы тела животного, оказывают значимое влияние на уровень микроциркуляции в сетчатке, через 1 час реперфузии.

#### **Список литературы**

1. Shabelnikova, A.S. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyapkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.A. Dolzhikov, S.B. Nikolaev, A.A. Stepchenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 25-29. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-25-29.

2. Shabelnikova, A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / A. S. Shabelnikova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 67-90. doi : 10.18413/2313-8971-2016-2-2-67-90.

3. Peresyapkina, A.A. Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin / A.A. Peresyapkina // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Vol.4, №1. – P. 43-50. doi: 10.3897/trpharmacology.4.25262.

4. Пересыпкина А.А. Коррекция экспериментальной ишемической нейропатии зрительного нерва агонистом имидазолиновых рецепторов типов I и II / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, А.А. Должиков, Е.А. Левкова, А.С. Победа // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 4. – С. 12-17. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-4-12-17

5. Shabelnikova, A.S. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin - a new way of treatment of retinal ischemia/reperfusion / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyapkina, M.V. Pokrovskii, S.B. Nikolaev, V.I. Shutov, V.D. Lutsenko, T.A. Shchegoleva, N.G. Philippenko, K.M. Reznikov, L.N. Sernov // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 26889-26896.

6. Шабельникова А.С. Оценка состояния сетчатки при ишемическом повреждении: фармакологическая коррекция рекомбинантным эритропоэтином / А.С. Шабельникова, А.А. Пересыпкина, А.С. Кашуба, Е.А. Бесхмельницына, Д.А. Костина, О.В. Мартынова // В сборнике: Биомедицинская инженерия и биотехнология Сборник материалов VIII Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией П.В. Ткаченко, Л.П. Лазуриной. – 2015. – С. 135-137.

7. Победа А.С. Оценка протективных свойств никорандила на модели ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Победа, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, Д.А. Костина, В.В. Бояновская // Проблемы науки. – 2017. – № 10 (23). – С. 91-93.

8. Шабельникова А.С. Протективное действие эритропоэтина при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, А.А. Должиков, Л.К. Бусловская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. – № 11-1 (182). – С. 109-112.

9. Пересыпкина А.А. Протективное действие карбамилированного дарбэпоэтина на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, В.О. Губарева, А.А. Должиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 7. – С. 8-13. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-8-13.

10. Шабельникова А.С. Изучение протективных свойств эритропоэтина и никорандила на модели ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 10. – С. 76-77.

11. Peresyapkina A.A. Correction of Experimental Retinal Ischemia by l-Isomer of Ethylmethylhydroxypyridine Malate / A.A. Peresyapkina, A.L. Pzhinsky, M.V. Pokrovskii, E.A. Beskhmel'nitsyna, A.S. Pobeda, M.V. Korokin // Antioxidants. – 2019. – Vol. 8, №2. – P. 34. doi: 10.3390/antiox8020034

12. Пересыпкина А.А. Влияние миноксидила, силденафила, производного DMAE 19-16 на уровень микроциркуляции и электрофизиологическое состояние сетчатки при коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу / А.А. Пересыпкина, А.Л. Пажинский, В.В. Подковырина, А.С. Победа // В сборнике: Фармакология живых систем: 6 лет пассивного развития Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией М.В. Покровского. – 2018. – С. 130-133.

13. Арустамова А.А. Фармакологическое прекондиционирование ишемических повреждений сетчатки / А.А. Арустамова, М.В. Покровский, А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, В.И. Якушев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22-3 (141). – С. 13-19.

14. Шабельникова А.С. Фармакологическое прекондиционирование никорандилом как возможность повышения устойчивости тканей сетчатки к ишемии в эксперименте / А.С. Шабельникова // Научный результат. Серия: Медицина и фармация. – 2015. – Т. 1. № 4. – С. 74-78. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-74-78

15. Пересыпкина А.А. Коррекция экспериментальной ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу миноксидилом, силденафилом / А.А. Пересыпкина, В.О. Губарева, Е.А. Левкова, А.С. Шабельникова, М.В. Покровский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1 (162). – С. 109-115.

16. Пересыпкина А.А. Электрофизиологические и гистоморфометрические изменения в сетчатке крыс при фармакологическом прекондиционировании эритропоэтином, никорандилом на модели ишемии-реперфузии глаза / А. А. Пересыпкина, М. В. Покровский, А. С. Шабельникова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – №11-1 (182), вып. 26-1. – С. 113-117.

17. Shabelnikova A.S. Analysis of the protective properties of erythropoetin and nicorandil on the basis of the model of the retina ischemia/reperfusion / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyapkina, M.V. Pokrovskiy, A.S. Kashuba, A.S. Ntrebenko // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т. 5. № 6. – С. 1335-1339.

## ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ СЕТЧАТКИ ЧЕРЕЗ 72 ЧАСА РЕПЕРФУЗИИ

*Вайн Д.С.<sup>1</sup>, Дубовцова Е.Ю.<sup>1</sup>, Гордиенко Д.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Ишемическим поражениям сетчатки подвержены различные возрастные группы населения, что приводит к инвалидности по зрению [1]. Современные группы лекарственных средств не всегда обеспечивает желаемый эффект, что обеспечивает актуальность проблемы по расширению арсенала лекарственных средств для лечения глазных болезней, связанных с ишемией-реперфузией [2, 3].

Наиболее перспективным для изучения, с нашей точки зрения, является рекомбинантный эритропоэтин. Данный фармакологический агент зарекомендовал себя в ранее проведенных работах по изучению протективного действия фармакологического preconditionирования на различных моделях [4, 5]. Несмотря на стремительное развитие экспериментальной фармакологии [6, 7], распространение рекомбинантных препаратов [8, 9, 10], совершенствование методов направленного синтеза, позволяющих создавать высокоселективные препараты [11, 12], остаются высокоактуальными классические препараты [13, 14, 15], в том числе производные поэтинов.

В связи с вышесказанным, актуальным явилось изучение возможностей фармакологической коррекции ишемических повреждений сетчатки с использованием рекомбинантного эритропоэтина в эксперименте.

**Цель исследования.** Изучение влияния дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) и фармакологического preconditionирования эритропоэтином на (ЭПО) уровень микроциркуляции через 72 часа реперфузии.

**Материалы и методы исследования.** Опыты проведены на 70 беспородных обоеполюх крысах массой 225-275 г. Моделирование ишемии-реперфузии (ИС) сетчатки глаза проводили под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг массы тела животного, внутривенно) путем оказания механического давления (110 мм.рт.ст.) на переднюю камеру глаза в течение 30 минут [16, 17]. Подтверждением формирования ишемии служило отсутствие глазного кровотока.

Для изучения протективных свойств ДИП, фармакологического preconditionирования эритропоэтином выполнено 4 серии эксперимента, по 10 животных в каждой группе: 1- группа интактных животных; 2 – с ишемией-реперфузией сетчатки (контроль); 3 – с коррекцией патологии ДИП; 4 – с коррекцией рекомбинантным эритропоэтином (ЭПО); 5 – контроль + глибенкламид (блокатор АТФ-зависимых калиевых каналов); 6 – ДИП + глибенкламид; 7 – ЭПО + глибенкламид;

ДИП проводили 10-минутным пережатием бедренной артерии путем наложения жгута на проксимальную треть бедра за 40 мин до моделирования ишемии сетчатки, после чего следовал 30-минутный эпизод реперфузии.

Для изучения preconditionирующего эффекта рекомбинантный эритропоэтин (Эпокрин, ФГУП ГосНИИ ОЧБ) вводили в/б в дозе 50 за 30 минут до моделирования патологии.

Глибенкламид («Манинил» (Берлин-Хеми АГ) вводили в дозе 5 мг/кг однократно за 60 мин до моделирования ишемии.

Динамику уровня микроциркуляции оценивали через 72 часа реперфузии. Для этого под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг массы тела животного, внутривенно) животное фиксировали. Измерение уровня микроциркуляции в сетчатке крыс

осуществляли с помощью лазер-доплер флоуметра Biopac-systems MP-150 и датчика TSD-144 иглообразного типа (США). Для этого производили регистрацию уровня микроциркуляции в сетчатке в 10 точках по окружности склеры с шагом 1 мм. Запись кривой уровня микроциркуляции проводили в течение 20 секунд в каждой точке. Из полученных десяти значений выводили среднее, которое вносили в протокол и принимали за уровень микроциркуляции в сетчатке у данного животного. Из 10 полученных значений выводили среднее, которое принимали за уровень микроциркуляции в сетчатке в данной группе животных.

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях ненормального распределения были рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах (QR). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

**Результаты.** Динамика гемодинамических изменений в сетчатке через 72 часа реперфузии представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Изменение уровня микроциркуляции в сетчатке через 72 ч реперфузии (M±m; n=10), п.е.

№ п.п.	Экспериментальные группы	Уровень микроциркуляции через 72 ч, п.е.
1	Интактные	743,9±5,0 у
2	Модель ишемии-реперфузии сетчатки	353,3±11,7*
3	ИРС+ДИП	638,5±15,8*у
4	ИРС+ ЭПО 50 МЕ/кг	724,0±4,1 у
5	ИС + глиб., 5 мг/кг	359,4±10,3*
6	ИС + ДИП + глиб., 5 мг/кг	361,7±13,9*
7	ИС + ЭПО 50 МЕ/кг + глиб., 5 мг/кг	372,3±13,4*

**Примечание:** \* – p<0,05 в сравнении с интактными; у – p<0,05 в сравнении с моделью ишемии-реперфузии сетчатки.

Уровень микроциркуляции в сетчатке интактных крыс составил 743,9±5,0 п.е. Уровень микроциркуляции после моделирования ИС в группе контроля составил после 72 ч реперфузии 353,3±11,7 п.е., что достоверно ниже значения в группе интактных животных (p<0,001), что свидетельствует о формировании ишемии к 72 ч реперфузии. На фоне коррекции патологии ДИП уровень микроциркуляции в сетчатке после 72 ч реперфузии достоверно возрастает до 638,5±15,8 п.е. (p<0,05) по сравнению с группой контроля (табл. 1).

При коррекции моделируемой патологии ЭПО уровень микроциркуляции в группе увеличивается до 724,0±4,1 п.е., что достоверно отличается от значений в группе контроля (p<0,001) и стремится к значению в группе интактных животных.

Введение глибенкламида в группах с коррекцией ДИП и ЭПО предотвращало повышение уровня микроциркуляции, что подтверждает наличие прекодиционирующего

эффекта у рекомбинантного ЭПО в дозе 50 МЕ/кг на модели ишемии сетчатки крыс после 72 ч реперфузии.

**Выводы.** На основании полученных данных можно сделать вывод, что коррекция патологии ДИП и ЭПО в дозе 50 МЕ/кг массы тела животного, оказывают значимое влияние на уровень микроциркуляции в сетчатке, через 72 часа реперфузии.

#### **Список литературы**

1. Shabelnikova, A.S. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyapkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.A. Dolzhikov, S.B. Nikolaev, A.A. Stepchenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т.2, №1. – С. 25-29. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-25-29.

2. Shabelnikova, A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / A. S. Shabelnikova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 67-90. doi : 10.18413/2313-8971-2016-2-2-67-90.

3. Peresyapkina, A.A. Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin / A.A. Peresyapkina // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Vol.4, №1. – P. 43-50. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.25262.

4. Пересыпкина А.А. Коррекция экспериментальной ишемической нейропатии зрительного нерва агонистом имидазолиновых рецепторов типов I и II / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, А.А. Должиков, Е.А. Левкова, А.С. Победа // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 4. – С. 12-17. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-4-12-17

5. Shabelnikova, A.S. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin - a new way of treatment of retinal ischemia/reperfusion / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyapkina, M.V. Pokrovskii, S.B. Nikolaev, V.I. Shutov, V.D. Lutsenko, T.A. Shchegoleva, N.G. Philippenko, K.M. Reznikov, L.N. Sernov // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Т. 8. № 4. – С. 26889-26896.

6. Шабельникова А.С. Оценка состояния сетчатки при ишемическом повреждении: фармакологическая коррекция рекомбинантным эритропоезином / А.С. Шабельникова, А.А. Пересыпкина, А.С. Кашуба, Е.А. Бесхмельницына, Д.А. Костина, О.В. Мартынова // В сборнике: Биомедицинская инженерия и биотехнология Сборник материалов VIII Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией П.В. Ткаченко, Л.П. Лазуриной. – 2015. – С. 135-137.

7. Победа А.С. Оценка протективных свойств никорандила на модели ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Победа, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, Д.А. Костина, В.В. Бояновская // Проблемы науки. – 2017. – № 10 (23). – С. 91-93.

8. Шабельникова А.С. Протективное действие эритропоезина при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, А.А. Должиков, Л.К. Бусловская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. – № 11-1 (182). – С. 109-112.

9. Пересыпкина А.А. Протективное действие карбамилированного дарбэпоезина на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, В.О. Губарева, А.А. Должиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 7. – С. 8-13. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-8-13.

10. Шабельникова А.С. Изучение протективных свойств эритропоезина и никорандила на модели ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба,

А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 10. – С. 76-77.

11. Peresyapkina A.A. Correction of Experimental Retinal Ischemia by 1-Isomer of Ethylmethylhydroxypyridine Malate / A.A. Peresyapkina, A.L. Pazhinsky, M.V. Pokrovskii, E.A. Beskhmel'nitsyna, A.S. Pobeda, M.V. Korokin // Antioxidants. – 2019. – Vol. 8, №2. – P. 34. doi: 10.3390/antiox8020034

12. Пересыпкина А.А. Влияние миноксидила, силденафила, производного ДМАЕ 19-16 на уровень микроциркуляции и электрофизиологическое состояние сетчатки при коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу / А.А. Пересыпкина, А.Л. Пажинский, В.В. Подковырина, А.С. Победа // В сборнике: Фармакология живых систем: 6 лет пассивного развития Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией М.В. Покровского. – 2018. – С. 130-133.

13. Арустамова А.А. Фармакологическое прекондиционирование ишемических повреждений сетчатки / А.А. Арустамова, М.В. Покровский, А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, В.И. Якушев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22-3 (141). – С. 13-19.

14. Шабельникова А.С. Фармакологическое прекондиционирование никорандилом как возможность повышения устойчивости тканей сетчатки к ишемии в эксперименте / А.С. Шабельникова // Научный результат. Серия: Медицина и фармация. – 2015. – Т. 1. № 4. – С. 74-78. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-74-78

15. Пересыпкина А.А. Коррекция экспериментальной ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу миноксидилом, силденафилом / А.А. Пересыпкина, В.О. Губарева, Е.А. Левкова, А.С. Шабельникова, М.В. Покровский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1 (162). – С. 109-115.

16. Пересыпкина А.А. Электрофизиологические и гистоморфометрические изменения в сетчатке крыс при фармакологическом прекондиционировании эритропоэтином, никорандилом на модели ишемии-реперфузии глаза / А. А. Пересыпкина, М. В. Покровский, А. С. Шабельникова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – №11-1 (182), вып. 26-1. – С. 113-117.

17. Shabelnikova A.S. Analysis of the protective properties of erythropoetin and nicorandil on the basis of the model of the retina ischemia/reperfusion / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyapkina, M.V. Pokrovskiy, A.S. Kashuba, A.S. Netrebenko // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т. 5. № 6. – С. 1335-1339.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ СЕТЧАТКИ ЧЕРЕЗ 72 ЧАСА РЕПЕРФУЗИИ**

*Вайн Д.С.<sup>1</sup>, Дубовцова Е.Ю.<sup>1</sup>, Гордиенко Д.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Заболевания глаза, такие как ишемическая, диабетическая, гипертоническая ретинопатия сопровождаются ишемическим поражением [1]. Сосудорасширяющие препараты, фибринолитики, антикоагулянты, ангиопротекторы, биогенные стимуляторы, витамины, иммуномодуляторы, антиоксиданты не всегда обеспечивает желаемый эффект, что обеспечивает актуальность проблемы по расширению арсенала лекарственных средств для лечения глазных болезней, связанных с ишемией-реперфузией [2, 3].

Наиболее перспективным для изучения, с нашей точки зрения, является рекомбинантный эритропоэтин. Данный фармакологический агент зарекомендовал себя в ранее проведенных работах по изучению протективного действия фармакологического preconditionирования на различных моделях [4, 5]. Несмотря на стремительное развитие экспериментальной фармакологии [6, 7], распространение рекомбинантных препаратов [8, 9, 10], совершенствование методов направленного синтеза, позволяющих создавать высокоселективные препараты [11, 12], остаются высокоактуальными классические препараты [13, 14, 15], в том числе производные поэтинов.

В связи с вышесказанным, актуальным явилось изучение возможностей фармакологической коррекции ишемических повреждений сетчатки с использованием рекомбинантного эритропоэтина в эксперименте.

**Цель исследования.** Изучение влияния дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) и фармакологического preconditionирования эритропоэтином на электрофизиологическое состояние сетчатки через 72 часа реперфузии.

**Материалы и методы исследования.** Опыты проведены на 70 беспородных обоеполюх крысах массой 225-275 г. Моделирование ишемии-реперфузии (ИС) сетчатки глаза проводили под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг массы тела животного, внутривенно) путем оказания механического давления (110 мм.рт.ст.) на переднюю камеру глаза в течение 30 минут [16, 17]. Подтверждением формирования ишемии служило отсутствие глазного кровотока.

Для изучения протективных свойств ДИП, фармакологического preconditionирования эритропоэтином выполнено 4 серии эксперимента, по 10 животных в каждой группе: 1- группа интактных животных; 2 – с ишемией-реперфузией сетчатки (контроль); 3– с коррекцией патологии ДИП; 4 – с коррекцией рекомбинантным эритропоэтином (ЭПО); 5 – контроль + глибенкламид (блокатор АТФ-зависимых калиевых каналов); 6 – ДИП + глибенкламид; 7 – ЭПО + глибенкламид;

ДИП проводили 10-минутным пережатием бедренной артерии путем наложения жгута на проксимальную треть бедра за 40 мин до моделирования ишемии сетчатки, после чего следовал 30-минутный эпизод реперфузии.

Для изучения preconditionирующего эффекта рекомбинантный эритропоэтин (Эпокрин, ФГУП ГосНИИ ОЧБ) вводили в/б в дозе 50 за 30 минут до моделирования патологии.

Глибенкламид («Манинил» (Берлин-Хеми АГ) вводили в дозе 5 мг/кг однократно за 60 мин до моделирования ишемии.

Оценку электрической активности сетчатки проводили по амплитуде а- и в-волн электроретинограммы. Вызванные биопотенциалы пропускались на частоте 1-1000 Гц, усиливались, усреднялись и представлялись графически на экране при помощи Вiorас-systems MP-150 с компьютерной программой AcqKnowledge 4.2 (США). Запись ЭРГ проводили в течение 0,5 секунд у каждой крысы в группах. Для оценки степени развития ишемии сетчатки широко используется соотношение амплитуд в- и а-волн - ЭРГ-индекс в/а [5, 16].

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях ненормального распределения были рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах (QR). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими

(критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

**Результаты.** Показатели электрофизиологического состояния сетчатки через 72 часа реперфузии представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Результаты оценки электрофизиологического состояния сетчатки через 72 ч реперфузии ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

№ п.п.	Экспериментальные группы	b/a, усл.ед. через 72 часа
1	Интактные	2,6±0,09 <sub>y</sub>
2	Модель ишемии-реперфузии сетчатки	1,3±0,05*
3	ИРС+ДИП	2,4±0,08 <sub>y</sub>
4	ИРС+ ЭПО 50 МЕ/кг	2,5±0,07 <sub>y</sub>
5	ИС + глиб., 5 мг/кг	1,2±0,05*
6	ИС + ДИП + глиб., 5 мг/кг	1,3±0,07*
7	ИС + ЭПО 50 МЕ/кг + глиб., 5 мг/кг	1,3±0,06*

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  в сравнении с интактными; <sub>y</sub> –  $p < 0,05$  в сравнении с моделью ишемии-реперфузии сетчатки.

Индекс b/a в группе контроля составил 1,3±0,05 усл.ед, что статистически достоверно отличается от показателей группы интактных животных. Увеличение данного показателя в группах с коррекцией рекомбинантным ЭПО до 2,5±0,07 усл.ед. и ДИП – до 2,4±0,08 усл.ед. говорит о сохранении электрофизиологической функции сетчатки после моделирования ИС. Введение глибенкламида в группах крыс с коррекцией ЭПО и ДИП приводило к снижению индекса b/a до значений, достоверно отличающихся от группы интактных крыс, что говорит о блокаде АТФ-зависимых калиевых каналов и подтверждает наличие прекодиционирующих свойств ЭПО в дозе 50МЕ/кг и ДИП на модели ИС после 72 ч реперфузии.

**Выводы.** На основании полученных данных можно сделать вывод, что коррекция патологии ДИП и ЭПО в дозе 50 МЕ/кг массы тела животного, оказывают значимое влияние на электрофизиологическое состояние сетчатки, через 72 часа реперфузии.

### Список литературы

1. Shabelnikova, A.S. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyphkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.A. Dolzhikov, S.B. Nikolaev, A.A. Stepchenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1(2). – С. 25-29. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-25-29.

2. Shabelnikova, A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / A. S. Shabelnikova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2(3). –С. 67-90. doi : 10.18413/2313-8971-2016-2-2-67-90.

3. Peresyphkina, A.A. Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin / A.A. Peresyphkina // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 43-50. doi: 10.3897/rpharmacology.4.25262.



4. Пересыпкина А.А. Коррекция экспериментальной ишемической нейропатии зрительного нерва агонистом имидазолиновых рецепторов типов I и II / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, А.А. Должиков, Е.А. Левкова, А.С. Победа // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 4. – С. 12-17. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-4-12-17
5. Shabelnikova, A.S. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin - a new way of treatment of retinal ischemia/reperfusion / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyapkina, M.V. Pokrovskii, S.B. Nikolaev, V.I. Shutov, V.D. Lutsenko, T.A. Shchegoleva, N.G. Philippenko, K.M. Reznikov, L.N. Sernov // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Т. 8. № 4. – С. 26889-26896.
6. Шабельникова А.С. Оценка состояния сетчатки при ишемическом повреждении: фармакологическая коррекция рекомбинантным эритропоэтином / А.С. Шабельникова, А.А. Пересыпкина, А.С. Кашуба, Е.А. Бесхмельницына, Д.А. Костина, О.В. Мартынова // В сборнике: Биомедицинская инженерия и биотехнология Сборник материалов VIII Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией П.В. Ткаченко, Л.П. Лазуриной. – 2015. – С. 135-137.
7. Победа А.С. Оценка протективных свойств никорандила на модели ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Победа, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, Д.А. Костина, В.В. Бояновская // Проблемы науки. – 2017. – № 10 (23). – С. 91-93.
8. Шабельникова А.С. Протективное действие эритропоэтина при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, А.А. Должиков, Л.К. Бусловская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. – № 11-1 (182). – С. 109-112.
9. Пересыпкина А.А. Протективное действие карбамилированного дарбэпоэтина на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, В.О. Губарева, А.А. Должиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 7. – С. 8-13. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-8-13.
10. Шабельникова А.С. Изучение протективных свойств эритропоэтина и никорандила на модели ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 10. – С. 76-77.
11. Peresyapkina A.A. Correction of Experimental Retinal Ischemia by l-Isomer of Ethylmethylhydroxypyridine Malate / A.A. Peresyapkina, A.L. Pazhinsky, M.V. Pokrovskii, E.A. Beskhmel'nitsyna, A.S. Pobeda, M.V. Korokin // Antioxidants. – 2019. – Vol. 8, №2. – P. 34. doi: 10.3390/antiox8020034
12. Пересыпкина А.А. Влияние миноксидила, силденафила, производного DMAE 19-16 на уровень микроциркуляции и электрофизиологическое состояние сетчатки при коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу / А.А. Пересыпкина, А.Л. Пажинский, В.В. Подковырина, А.С. Победа // В сборнике: Фармакология живых систем: 6 лет пассивного развития Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией М.В. Покровского. – 2018. – С. 130-133.
13. Арустамова А.А. Фармакологическое прекондиционирование ишемических повреждений сетчатки / А.А. Арустамова, М.В. Покровский, А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, В.И. Якушев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22-3 (141). – С. 13-19.

14. Шабельникова А.С. Фармакологическое прекондиционирование никорандилом как возможность повышения устойчивости тканей сетчатки к ишемии в эксперименте / А.С. Шабельникова // Научный результат. Серия: Медицина и фармация. – 2015. – Т. 1. № 4. – С. 74-78. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-74-78

15. Пересыпкина А.А. Коррекция экспериментальной ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу миноксидилом, силденафилом / А.А. Пересыпкина, В.О. Губарева, Е.А. Левкова, А.С. Шабельникова, М.В. Покровский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1 (162). – С. 109-115.

16. Пересыпкина А.А. Электрофизиологические и гистоморфометрические изменения в сетчатке крыс при фармакологическом прекондиционировании эритропоэтином, никорандилом на модели ишемии-реперфузии глаза / А.А. Пересыпкина, М. В. Покровский, А. С. Шабельникова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – №11-1 (182), вып. 26-1. – С. 113-117.

17. Shabelnikova A.S. Analysis of the protective properties of erythropoetin and nicorandil on the basis of the model of the retina ischemia/reperfusion / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyupkina, M.V. Pokrovskiy, A.S. Kashuba, A.S. Netrobenko // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т. 5. №6. – С. 1335-1339.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ В ВОПРОСАХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**

*Вовк Я.Р.<sup>1</sup>, Михно А.В.<sup>2</sup>, Жданова Ж.С.<sup>1</sup>, Юракова А.В.<sup>1</sup>, Куценко Д.И.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ООО МАКСБелмед, г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Артериальная гипертония – лидирующая причина смертности среди взрослых контингентов. Эта патология всё чаще поражает население всех индустриально развитых стран мира [1]. По данным зарубежных исследований 30-45% взрослого населения поражены артериальной гипертонией [2, 3]. Темпы данной патологии активно прогрессируют, так что на данный момент гипертония стала проблемой не только старших возрастных групп, но и людей юношеского возраста [4].

Ранее выявление заболевания с правильным определением стадии, степени и риска способствует подбору оптимального лечения и предотвращения осложнений, значительно влияющих на качество жизни пациентов и потомства [5-12].

**Цель.** Оценить базовый уровень знаний студентов старших курсов (специальность «Лечебное дело и педиатрия») в вопросах определения и классификации артериальной гипертонии с помощью метода анонимного анкетирования.

**Материалы и методы исследования.** Данное исследование основывается на анализе результатов анонимного анкетирования, проводимого в рамках серии подобных мультицентровых исследований [13-19]. В опросе приняли участие 288 студентов V-VI курсов из 5 городов России и Украины (Белгород, Воронеж, Челябинск, Уфа, Днепр). Анкета содержала 21 вопрос по различным областям артериальной гипертонии. В данной работе проанализированы вопросы, касающиеся определения понятия «артериальная гипертония» и его классификации.

**Результаты исследования.** Правильно указали уровень АД, при котором устанавливается диагноз «артериальная гипертония» (от 140 мм рт. ст. и выше – для систолического АД и от 90 – для диастолического АД), 88% студентов.

Верно определили степень артериальной гипертонии согласно предложенным уровням давления в мм рт. ст.:

1. 190/100 и 140/110, что соответствует 3 степени – 79% и 38% студентов, соответственно.

2. 155/105 и 160/80, что соответствует 2 степени – 62% и 70% студентов, соответственно.

**Выводы.** Согласно полученным данным, уровень осведомлённости студентов старших курсов в вопросе определения понятия «артериальная гипертония» достаточно высокий. Однако вопросы классификации вызывают некоторые затруднения. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости введения дополнительных образовательных программ с целью повышения качества знаний студентов в этом вопросе.

#### **Список литературы**

1. Johnson R.J. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: A pathogenetic link? / R.J. Johnson, M.S. Segal, T. Srinivas // J Am Soc Nephrol. – 2005. – №16. – С. 1909-1919.

2. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13, №6. – С.4-11.

3. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. – 2013. – №34. – С. 2159-2219.

4. Ezzati M. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease / M. Ezzati, A.D. Lopez, A. Rodgers // Lancet. – 2002. – Nov2. – 360 (9343). – С. 1347-60.

5. Correction of Retinal Angiopathy of Hypertensive Type by Minoxidil, Sildenafil in Experiment / A.A. Peresyapkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 34-44.

6. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т.2, №3. – С. 95-100.

7. Yakushev, V.I. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 42-45.

8. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-Areductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling // T.A. Denisyuk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, A.A. Shaposhnikov // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 4-8.

9. The Successful Clinical Case of a Severe Arterial Hypertension Management during Preconception and Pregnancy / Bontsevich R.A., Severinova O.V., Chukhareva N.A., Filinichenko T.S., Gavrilova A.A. // Indo Am. J. P. Sci. – 2018. –05(10). – С. 10396-10400. <http://doi.org/10.5281/zenodo.1467395>

10. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / Danilenko L.M., Skachilova S.Ya., Nadezhdin S.V., Timokhina A.S., Shcheblykina O.V., Kotelnikova A.S. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 125-132. doi 10.3897/rpharmacology.4.28414

11. Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment in 13 Regions of Russian Federation by Results of the International Research / A.V. Kontsevaya, K. Bates, E.A. Goryachkin, N. Bobrova, L.I. Syromiatnikova, Y.V. Popova, D.Y. Platonov, I.V. Osipova, A.M. Nedbaikin, T.N. Malorodova, O.A. Mirolyubova, D.V. Kryuchkov, L.A. Khaisheva, A.S. Galyavich, M.V. Franz, A.Y. Efanov, D.V. Duplyakov, O.M. Drapkina, D. Leon, M. McKee // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2018. – Т.14, №4. – С. 474-487. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-474-487
12. Tarasova, A.P. Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues / A.P Tarasova., L.M Danilenko., L.N. Sernov // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №4. – С. 132-150.
13. Оценка базовых знаний в вопросах ХОБЛ у студентов старших курсов – финальные результаты исследования ASCO. / Р.А. Бонцевич, К.В. Щуровская, Т.Г. Покровская, Н.Ю. Гончарова, Г.А. Батищева, В.О. Барышева, Г.Г. Кетова, О.Г. Компаниец, Е.В. Лучинина // *Фарматека*. – 2018. – №8. – С.72-78. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.8.72-78>
14. Оценка уровня базовых знаний по бронхиальной астме у студентов старших курсов – финальные результаты исследования ASSA / Р.А. Бонцевич, А.В. Михно, К.В. Щуровская, Н.Ю. Гончарова, Ю.В. Феоктистова, Е.А. Попова, Е.В. Лучинина, В.О. Барышева, М.И. Малкина, О.Г. Компаниец, Г.А. Батищева, Е.В. Елисеева, Г.Г. Кетова, Т.Г. Покровская // *Фарматека*. – 2019. – Т. 26, №5. – С. 102–109. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.102-109>
15. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia: Current results of the KNOCAP project. / RA Bontsevich, TS Filinichenko, AA Gavrilova, NY Goncharova, OV Myronenko, OG Kompaniets, EV Luchinina, TM Shagieva, OG Ni, GG Ketova, EV Eliseeva, GM Bikkinina, ML Maximov, OA Osipova, KV Shchurovskaya, AA Leonov, EV Milutina, VO Barysheva, DK Ofori // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т.4, №3. – С. 27-36. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.29454>
16. Assessment of senior medical care majors' knowledge in antimicrobial chemotherapy / RA Bontsevich, JA Kirienko, VE Bogatova, EV Miliutina, VS Kovalenko, AA Melnichenko, GA Batishcheva, NY Goncharova, AV Agapov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №4. С. 107–113. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31960>
17. Comparative assessment of physicians' and senior medical students' basic knowledge in treatment of chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Bontsevich, T.S. Filinichenko, Y.R. Vovk, A.A. Gavrilova, G.G. Prozorova, N.Y. Goncharova, O.V. Cherenkova, O.G. Kompaniets, A.A. Kirichenko, E.Y. Ebzeeva, G.G. Ketova, V.O. Barysheva, E.V. Myronenko, E.V. Milutina, T.M. Shagieva, E.V. Luchinina, I.P. Galkina, V.A. Nevzorova, I.M. Martynenko // *Research Results in Pharmacology*. – 2019. – Т. 5, №1. – С.67-75. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.34072>
18. Бонцевич Р. Оценка базовых знаний о хронической обструктивной болезни легких врачей терапевтического профиля. Результаты проекта ASCO-II / Р. Бонцевич, Т. Филиниченко, А. Гаврилова // *Врач*. – 2018. – Т. 29, № 12. – С. 46–50. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-11>
19. Assessment of physicians' and medical majors' knowledge of asthma basics: Current results of the ASSA-II study / R.A. Bontsevich, A.V. Mikhno, O.V. Dudchenko, G.A. Batisheva, G.G. Prozorova, T.M. Shagieva, E.V. Miliutina, Y.M. Dronova, O.V. Myronenko, G.G. Ketova, V.O. Barysheva, E.V. Luchinina, I.P. Galkina, O.G. Kompaniets, Z.S. Zhdanova, E.Y. Ebzeeva,

## ОСМОТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ПРИЁМЕ АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Голубева С.А.<sup>1</sup>, Колесниченко П.Д.<sup>2</sup>, Щеблыкина О.В.<sup>2</sup>, Азиз Альхамза Мухи Альдин<sup>2</sup>, Похвощева Е.Г.<sup>2</sup>, Щеблыкин Д.В.<sup>2</sup>, Чакина Е.Г.<sup>2</sup>, Попова И.А.<sup>1</sup>, Нестерова Н.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, РФ;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** эритроциты человека содержат 2 типа адренорецепторов (АР) –  $\beta$ -АР и  $\alpha$ -АР. Полагают, что при активации  $\beta$ -АР осмотическая резистентность эритроцитов повышается, а при активации  $\alpha$ -АР – снижается [1]. Осмотическая резистентность характеризует устойчивость эритроцитов к гемолизу при добавлении солевых растворов со снижающейся концентрацией [2]. Чем ниже осмотическая резистентность эритроцитов, тем раньше происходит гемолиз [3]. В норме гемолиз начинает происходить при концентрации хлорида натрия 0,46 - 0,42% и полный гемолиз при 0,32 - 0,3%. Нарушение осмотической резистентности эритроцитов происходит вследствие нарушения структурных и функциональных свойств мембран эритроцитов [4-6].

При изучении биологической активности химических веществ особое значение приобретают сведения о влиянии их на систему крови, которая является важной составной частью внутренней среды организма. Благодаря своей реактивности, она играет основополагающую роль в резистентности и развитии адаптации при действии на организм как различных внешних раздражителей, так и при нарушениях внутренней среды организма [7-12]. Кровь отвечает количественным и качественными изменениями своего состава на любые экзогенные и эндогенные воздействия в целях поддержания гомеостаза.

Изучение количественных характеристик периферической крови несомненно дает представление о влиянии исследуемых факторов на систему красной крови, но без оценки качественных изменений не позволяет в полной мере охарактеризовать реакцию последней [13-18]. Тем более, что отдельные химические вещества при действиях в субтоксических дозах могут не вызывать резких изменений в количестве и морфологии эритроцитов.

За счет блокирования адренорецепторов снижается осморезистентность эритроцитов человека, но информация о зависимости дозы и количественных изменениях осморезистентности в литературе отсутствует, данное исследование актуально.

**Цель исследования.** Установить некоторые характеристики эритроцитов на фоне приёма адренергических веществ.

**Материалы и методы исследования.** Методы исследования: световая микроскопия; гамма Горяева. Лекарственные средства: пропранолол. Объекты исследования: эритроциты крови человека; пропранолол.

Методика исследования: для оценки осмотической резистентности эритроцитов проводят 10-кратное разведение крови (по 0,02 мл), затем пробы помещают в 5 пробирок с 0,2 мл дистиллированной воды, содержащей 2,5 мМ Ca<sup>2+</sup>. Выдерживают при комнатной температуре соответственно 30, 45, 60, 90 и 120 с. Остановку гемолиза осуществляют путем добавления в пробирки по 0,2 мл 6% раствора NaCl. Далее методом микроскопии

оценивают число негемолизированных эритроцитов, на основании чего рассчитывают длительность экспозиции в воде, при которой число эритроцитов уменьшается на 50% от исходного уровня (T50). Использование данного способа позволяет повысить точность определения осмотической резистентности эритроцитов и надежность интерпретации результатов исследования.

Ход работы: в исследовании участвовали 15 молодых людей мужского пола, давшие письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Была проведена количественная оценка осмотической резистентности эритроцитов до приема адреноблокаторов. Затем объектам исследования предлагалась принять адреноблокаторы в различных концентрациях, и через час производилась количественная оценка осморезистентности эритроцитов крови.

Полученные данные были обработаны статистически с использованием непараметрического критерия U критерий Манна-Уитни.

**Результаты исследования.** Нормальная осмотическая резистентность эритроцитов (до принятия пропранолола) отражена в Табл.1.

**Таблица 1.** Нормальная осмотическая резистентность эритроцитов (до принятия пропранолола)

Исходное число эритроцитов (*10 <sup>12</sup> ) в 1 л	Число негемолизированных эритроцитов, в % к исходному уровню					T <sub>50</sub> , с
	30 с	45 с	60 с	90 с	120 с	
Контроль 57,5±2,8	94,3±4,7	56,5±2,8	50,4±2,5	30,9±1,5	13,5±0,7	49,1±2,5
После приема 40 мг пропранолола 55,6±5,8	86,7±4,3	75,9±3,8	50,3±2,65	32,0±1,6	17,1±0,9	52,4±2,6*
После приема 80 мг пропранолола 59,1±3,2	97,3±4,9	77,8±3,9	74,3±3,7	46,9±2,3	9,7±0,5	61,2±3,1*

**Примечание:** \* – p < 0,05 в сравнении с группой контроля.

При проведении исследования, было установлено, что при нахождении в гипоосмотическом растворе с течением времени количество негемолизированных эритроцитов крови человека уменьшается, период полураспада эритроцитов составляет 49 секунд (Табл. 1). после приема 40 мг пропранолола осмотическая резистентность эритроцитов крови человека увеличивается на 3 единицы, когда прием пропранолола в большей концентрации (80 мг) снижает количество гемолизированных эритроцитов и, следовательно, увеличивает осморезистентность эритроцитов крови человека на 12 единиц.

#### **Выводы.**

1. Пропранолол повышает осмотическую резистентность крови человека.
2. Выявлено дозозависимое увеличение осмотической резистентности при действии пропранолола

#### **Список литературы**

1. Повышение осмотической резистентности эритроцитов крови под влиянием пропранолола / Соминский В.Н., Окунь К.В. // Лабораторное дело. – 1981. – №9. – С.525-527.

2. Патологическая физиология / Под ред. А.Д. Адо и Л.М. Ишимовой // Медицина. – Москва, 1980.
3. Морфологические характеристики эритроцитов крыс при умеренной гипотермии / Чалабов Ш.И., Аль Рабии М.А., Койсултанова З.К., Муртазаева А.З., Кличханов Н.К. // Матер. Всеросс. науч.-практич. конф. с междунар. участием, посвященной 50-летию биологического факультета ДГУ «Закономерности распространения, воспроизведения и адаптаций растений и животных» (Махачкала, сент. 2014). – Махачкала, 2014. – С. 203-204.
4. Assembly and regulation of a glycolytic enzyme complex on the human erythrocyte membrane / Campanella M. E., Chu H., Low P. S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102. – P. 72402-72407.
5. Изучение структурных свойств эритроцитов крови новорожденных при оксидативном стрессе, вызванном гипоксией / Попова И. Е. // Автореферат диссертации д-ра биол. наук. – Воронеж, 2007. – с. 250
6. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / Kravchenko D.V., Beskhmel'nitsyna E.A., Korokin M.V., Avtina T.V., Tishin A.N., Kostina D.A. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 63-66.
7. Система крови как основа резистентности и адаптации организма. / Горизонтов П.Д. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1981. – № 2. – с.323-325.
8. Итоги науки и техники. / Под ред. Р.В. Пеперова. // М. Сер.: Иммунология. – 1978. – Т.7. – 150 с. – 1979. – Т.8. – 172 с.
9. Бюл. экспер. биологии. / Федотова М.И., Зимин Ю.А.// 1975. – № 6. – с.32-34.
10. Анализ признакового пространства для классификации 1,5-дизамещенных тетразолов / Фетисов В.И., Устинов В.Н., Ежов В.В., Сокольский Г.А. // Хим.-фарм. журн. – 1982. – Т.16, № 10. – С. 74-79.
11. Some systemic effects of deuterium depleted water on presenile female rats / Dzhimak S.S., Shikhliarova A.I., Zhukova G.V., Basov A.A., Kit O.I, Fedulova L.V., Kurkina T.A., Shirnina E.A., Protasova T.P., Baryshev M.G., Timakov A.A. // Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products. – 2018. – Т. 13, №3. – С. e83494. doi: 10.5812/jjnpp.83494.
12. Influence of deuterium depleted water on rat physiology: reproductive function, forming and posterity development / Fedulova L.V., Dzhimak S.S., Kotenkova E.A., Vasilevsky E.R., Chernukha I.M. // Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences. – 2016. – Т. 6, №2. – С. 55-60.
13. Pharmacological vector of Rudolf Buchheim / Reznikov K.M. // Research Results in Pharmacology. – 2019. – Т. 5, №1. – С. 103-116. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.32234>
14. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / Danilenko L.M., Skachilova S.Ya., Nadezhdin S.V., Timokhina A.S., Shcheblykina O.V., Kotelnikova A.S. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 125-131. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28414>
15. Methodical approaches to bioassay of substances containing unstable functional groups / Khokhlov A.L., Yaichkov I.I., Dzhurko Y.A., Shitov L.N., Shitova A.A. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 33-42. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25253>
16. Oswald Schmiedeberg –the “father” of experimental pharmacology / Pokrovskii M., Avtina T., Zakharova E., Belousova Y. // Research Results in Pharmacology. – Т. 3, №4. – С. 3-19. <https://doi.org/10.18413/2313-8971-2017-3-4-3-19>

17. (2017) Experimental rationale for the use of fluids with different redox potential as a basis for infusion therapy / Kovalenko I., Kolesnichenko P. // Research Results in Pharmacology. – Т. 3, №2. – С. 29-37. <https://doi.org/10.18413/2313-8971-2017-3-2-29-37>

18. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / Danilenko L.M. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86.

## **ВЛИЯНИЕ ОБРАБОТКИ ЭРИТРОПОЭТИНОМ И ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТОЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

*Голубинская П.А.<sup>1,2</sup>, Бурда Ю.Е.<sup>1,2</sup>, Корокин М.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ООО «Центр клеточных технологий Бирюч», с. Малобыково, Белгородская область, Красногвардейский район, РФ

**Актуальность.** Противовоспалительная активность мезенхимальных стромальных клеток (МСК) подтверждена многочисленными исследованиями [1, 2]. Это является хорошей базой при рассмотрении данных клеток в качестве материала для биомедицинского клеточного продукта. Нас заинтересовала возможность модуляции этого эффекта лекарственными препаратами с целью возможного контролируемого сдвига активности МСК в ту или иную сторону – подход, который пока в мире не реализован. На основании обзора литературы в качестве кандидатов на такую индукцию были выбраны эритропоэтин (ЕРО) и вальпроевая кислота.

Доказано наличие рецепторов к ЕРО на стромальных клетках. Установлено, что ЕРО уменьшает апоптоз, вызванный пероксидом водорода в культуре человеческих МСК из жировой ткани [2]. Также есть данные, что ЕРО повышает выживаемость МСК при их совместном введении при лечении болезни Альцгеймера [3]. ЕРО стимулирует пролиферацию жировых МСК, но не влияет на их миграционную активность [4]. ЕРО в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором усиливает экспрессию ММР-2 в мезенхимальных стволовых клетках и способствует миграции клеток [5].

Активированные эритропоэтином МСК могут способствовать эффективному заживлению язв диабетической стопы. Также ЕРО может снижать воспалительное микроокружение язв диабетической стопы. Механизм заключается в том, что ингибируется высвобождение клетками провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ , тем самым снижается миграция моноцитов в очаг воспаления [6]. Таким образом, ЕРО – потенциально мощный регулятор функциональной активности стромальных клеток [7, 8, 9], в т.ч. МСК, точные эффекты которого остаются слабо изученными.

Вальпроевая кислота (VPA) – ингибитор гистондеацетилазы, увеличивает экспрессию CXCR4 в гемопоэтических стволовых/прогенеторных клеток путем ремоделирования хроматина [10]. При введении липополисахарида и VPA собакам, было показано, что VPA снижает продукцию провоспалительных цитокинов [11].

Продемонстрировано, что в большой популяции пациентов, получающих лечение VPA от неврологических или психических расстройств, VPA влияет на нейтрофилы, а также на соотношение субпопуляций лимфоцитов. VPA увеличивает количество регуляторных Т-клеток *in vitro* и *in vivo* [12]. Наконец, недавно было продемонстрировано, что лечение с применением VPA ингибирует пролиферацию и



дифференцировку МСК [13] и, следовательно, потенциально влияет на функционал гемопоэтических клеток-предшественников и другие клетки. Указанные факты также делают интересным изучение влияния VPA на способность МСК регулировать активность мононуклеары периферической крови (МНК).

По результатам нашего предыдущего исследования были выбраны клетки с наиболее высоким собственным противовоспалительным потенциалом, при этом минимально подавляющие продукцию IL-10 аллогенными МНК. Данный цитокин является важным иммунорегуляторным цитокином.

В качестве исследуемых цитокинов выбраны провоспалительные цитокины: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL-23, IL-9, противовоспалительные цитокины: IL-10, IL-27, внутрисистемные иммунные регуляторы: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , IL-21 и цитокины с множественными внеиммунными эффектами: IL-22, GM-CSF.

**Цель исследования.** Установить возможность изменения противовоспалительной и иммуносупрессивной активности МСК из жировой ткани *in vitro* с помощью обработки вальпроевой кислотой и эритропоэтином.

**Материалы и методы исследования.** Образцы биологического материала от 6 доноров были заготовлены в течение 24 ч до момента доставки в лабораторию. Хранение и транспортировка осуществлялась в транспортной среде при +4°C. Манипуляции с биологическим материалом проводились в стерильных условиях бокса биологической безопасности II класса.

После отделения жировой ткани от дермы ее подвергали диссекции на фрагменты около 5 мм<sup>3</sup>, заливали 10-кратным объемом 0,2% раствора коллагеназы 2 типа и инкубировали 1,5 ч при 37°C. После этого добавляли равный объем полной питательной среды, центрифугировали при 1500 об/мин 10 мин. Супернатант с жиром и детритом удаляли, осадок отмывали питательной средой и высевали на флакон Т-25 с адгезивной поверхностью.

После получения 80-95% монослоя снимали клетки с культуральных флаконов 0,05% раствором трипсина-версена. Полученные клетки подсчитывали на приборе Countess II FL, затем рассеивали на флаконы с адгезивной поверхностью в концентрации 2 $\times$ 10<sup>4</sup> клеток/мл (пассаж 1).

После достижения 80-95% монослоя снимали и пересевали клеток по той же схеме. Излишки клеток криоконсервировали в концентрации не менее 1 $\times$ 10<sup>6</sup> клеток. В исследовании использовать криоконсервированные клетки 2-3-го пассажа.

После размораживания криоконсервированных клеток при 37°C на водяной бане, клетки рассеивали и культивировали со средой  $\alpha$ -MEM и 10% фетальной бычьей сыворотки (ФБС) в течение 24 ч при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Через сутки отмывали фосфатно-солевым буфером все не прикрепившиеся клетки и выращивали культуру до формирования монослоя. Полученный монослой клеток использовать для эксперимента.

Рассевали МСК жировой ткани в два 96-луночных планшета по 10 тыс кл/луночку в среде  $\alpha$ -MEM с 10% ФБС в соответствии со схемой эксперимента.

МСК обрабатывали EPO в концентрации 1 МЕ/мл и VPA в концентрации 20 мкг/мл. После 3-часовой инкубации при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе с препаратами, МСК отмывали ФБС, затем добавляли свежей полной среды и культивировали в стандартных условиях.

Выделение МНК из крови донор производили по стандартному протоколу в градиенте концентрации фиколла. Выделенные МНК добавляли в планшеты по схеме, туда же добавляли фитогемагглютенин (ФГА) 10 мкг/мл и липополисахарид (ЛПС) 100 нг/мл для стимуляции МНК.

Через 24 часа центрифугировали первый планшет и отбирали из его лунок супернатант в объеме 50 мкл в 2 новых 96-луночных планшета для дальнейшего исследования концентрации цитокинов. Через 48 часов то же повторяли со вторым планшетом.

Определение уровня TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , GM-CSF в суточных культурах было проведено с использованием наборов для мультиплексного анализа Bio-Plex Pro Human Cytokine 8-Plex (Bio-Rad) и Human Ultrasensitive Cytokine Magnetic 10-Plex Panel (Invitrogen). Определение концентраций IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27 в 48-часовых культурах проводили с использованием набора Th9/Th17/Th22 Cytokine 7-Plex Human ProcartaPlex™ Panel (Invitrogen) в соответствии с инструкциями к наборам на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, США) с программным обеспечением xPonent 4.2.

Статистическая обработка результатов мультиплексного определения концентраций цитокинов проведена в программе xPonent 4.2. Дальнейшая описательная статистика, однофакторный дисперсионный анализ и множественные сравнения методами Шеффе, Ньюмена-Кейлса, Стьюдента с поправкой Бонферони проведены в программе MS Excel 2016 с надстройкой BioStat 6.7.0.0.

**Результаты исследования.** Исследуемые цитокины можно разделить на 4 подгруппы, в зависимости от преимущественного воздействия на другие клетки: провоспалительные, противовоспалительные, плейотропные и внутрисистемные регуляторные.

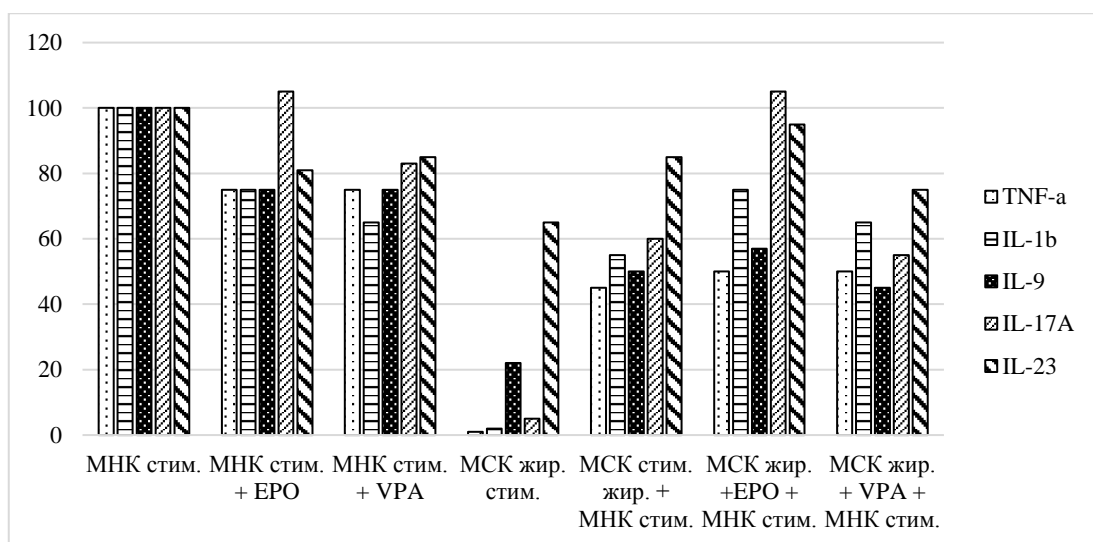
Гистограмма изменения продукции провоспалительных цитокинов под влиянием эритропоэтина и вальпроевой кислоты представлена на рис. 1. Учитывая небольшое количество опытов в данном исследовании и статистическую поправку на множественные сравнения, большинство выявленных различий носит характер тенденций.

Тем не менее, ряд выявленных изменений оказался статистически значимым ( $p < 0,05$ ). Так, жировые МСК достоверно подавляли продукцию TNF- $\alpha$  донорскими МНК. Имеется тенденция к снижению продукции IL-1 $\beta$ , подобная по характеру TNF- $\alpha$ . По IL-17A и индуктору его продукции Т-лимфоцитами IL-23 какого-либо влияния МСК жировой ткани не отмечено вне зависимости от наличия или отсутствия их предварительной индукции препаратами.

Продукция противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-27 представлена на рис. 2. Статистически значимого снижения продукции не отмечено ни в одном случае. Однако наблюдается тенденция к снижению продукции IL-27 и IL-10 после фармакологической обработки клеток, что не является положительным для данного исследования.

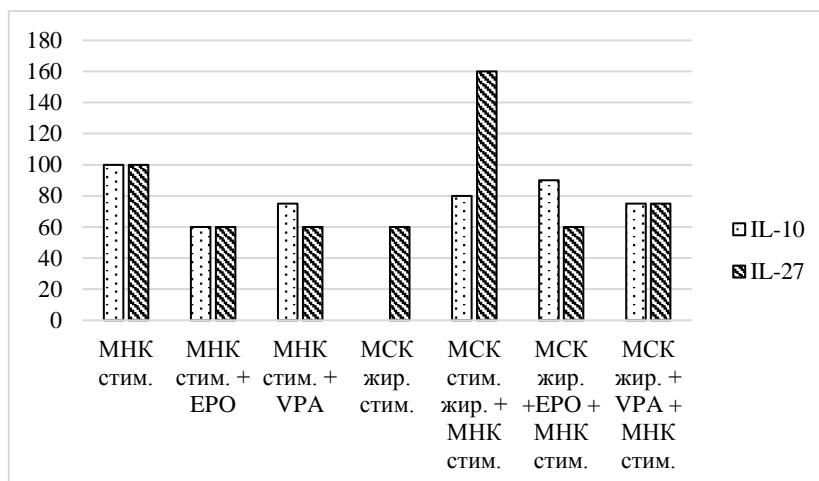
Обработанные МСК жировой ткани значительно снижают продукцию ключевого цитокина, активирующего цитотоксический Т-клеточный ответ, – IFN- $\gamma$  (рис. 3). Однако достоверных статистических различий нет. Также эти клетки показали тенденцию к подавлению продукции IL-4 и IL-5 – цитокинов, играющих важную роль в развитии IgE-опосредованных аллергических реакций. Отсутствие четкой тенденции к снижению продукции IL-21 – цитокина, снижающего продукцию IgE, под влиянием МСК позволяет более оптимистично смотреть в сторону возможной коррекции аллергии.

Продукция IL-22 и GM-CSF, обладающих преимущественным влиянием на неиммунные клетки, представлена на рис. 4. Четких тенденций не отмечено, но в отдельных случаях нативные и обработанные эритропоэтином или вальпроевой кислотой МСК жировой ткани вызывали или резкое усиление, или незначительное снижение продукции указанных факторов. Учитывая важнейшее влияние IL-22 на стимуляцию защитных и регенеративных процессов в слизистых оболочках, а GM-CSF – в миелоидном гемопоэзе, целесообразно увеличение исследуемой группы и вариация доз индуцирующих препаратов.

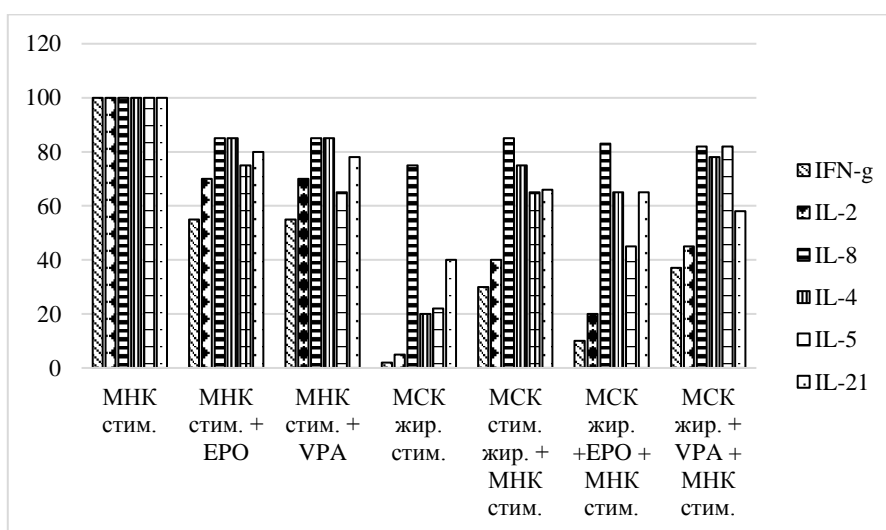


**Рисунок 1.** Продукция провоспалительных цитокинов

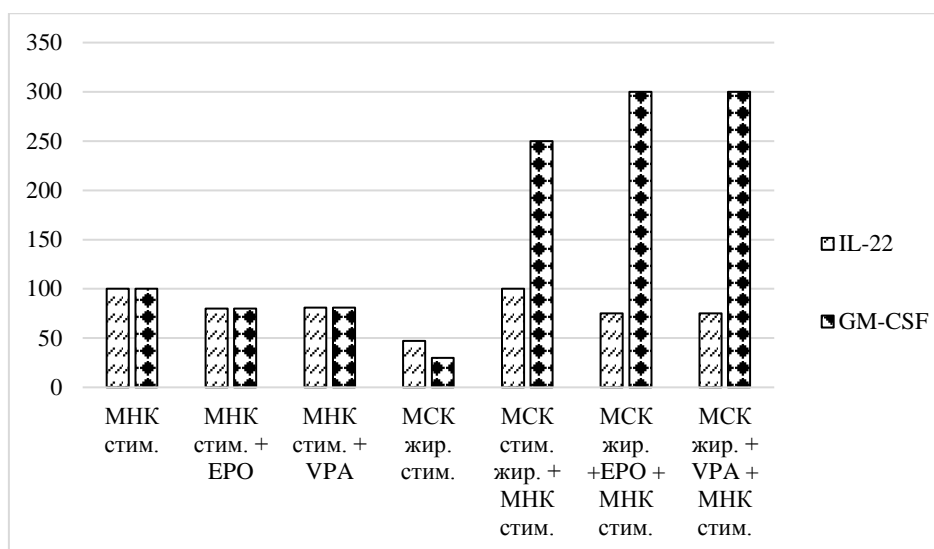
**Примечание (здесь и далее):** МНК – мононуклеарные клетки периферической крови, МСК – мезенхимальные стволовые клетки, стим. – стимулированные ФГА и ЛПС, EPO – эритропоэтин, VPA – вальпроевая кислота.



**Рисунок 2.** Продукция провоспалительных цитокинов



**Рисунок 3.** Продукция регуляторных цитокинов



**Рисунок 4.** Продукция плеiotропных цитокинов

**Выводы.** Таким образом, использование эритропоэтина и вальпроевой кислоты может оказаться интересным в отношении стимуляции защитных и регенеративных свойств слизистых оболочек. Продукция регуляторных цитокинов  $IFN\gamma$  и  $IL-2$  снижалась под влиянием стимулированных МСК + ЕРО, что говорит о возможном подавлении иммунного ответа типа Th-1. При этом влияния на продукцию  $IL-4$ ,  $IL-5$ , а значит и на ответ по типу Th-2, не отмечалось.

#### Список литературы

1. Изменения функциональных свойств мезенхимальных стволовых клеток под влиянием эритропоэтина / Н.А. Бондаренко, А.П. Лыков, О.В. Казаков, А.В. Кабаков и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 88.
2. In vitro protection of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells by erythropoietin / E. Ercan, A.G. Bagla, A. Aksoy, G. Gacar et al. // Acta histochemica. – 2014. – Т. 116, №1. – С. 117-125.
3. The hematopoietic growth factor" erythropoietin" enhances the therapeutic effect of mesenchymal stem cells in Alzheimer's disease / M.I. Khairallah, L.A. Kassem, N.A. Yassin, M.D. El et al. // Pakistan journal of biological sciences: PJBS. – 2014. – Т. 17, №1. – С. 9-21.
4. Effect of Vascular Endothelial Growth Factor and Erythropoietin on Functional Activity of Fibroblasts and Multipotent Mesenchymal Stromal Cells / N. Bondarenko, Yu. Nikonorova, M. Surovtseva, A. Lykov et al. // Bulletin of Experimental Biology & Medicine. – 2016. – Т. 160, №4. – С. 498-501.
5. Erythropoietin combined with granulocyte colony- stimulating factor enhances MMP-2 expression in mesenchymal stem cells and promotes cell migration / Q. Yu, L. Chen, Y. You, C. Zou et al. // Molecular medicine reports. – 2011. – Т. 4. – №1. – С. 31-36.
6. Erythropoietin-activated mesenchymal stem cells promote healing ulcers by improving microenvironment / H. Lu, X. Wu, Z. Wang, L. Li et al. // Journal of surgical research. – 2016. – Т. 205, №2. – С. 464-473.
7. Study of the microcirculation level in bone with osteoporosis and osteoporotic fractures during therapy with recombinant erythropoietin, rosuvastatin and their combinations / D.S.R. Rajkumar, O.S. Gudyrev, A.V. Faitelson, M.V. Pokrovskii // Research Results in Pharmacology. – 2015. – Т. 1, №1. – С. 47-50.

8. Martynova, O.V. Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic-reperfusion brain injury / O.V. Martynova // *Research Results in Pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №3. – С. 20-36.

9. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresytkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova et al. // *Research Results in Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 25-29.

10. Valproic acid increases CXCR4 expression in hematopoietic stem/progenitor cells by chromatin remodeling / H. Gul, L.A. Marquez-Curtis, N. Jahroudi, J. Lo et al. // *Stem cells and development*. – 2009. – Т. 18, №6. – С. 831-838.

11. Regulation of Treg functionality by acetylation-mediated Foxp3 protein stabilization / Van Loosdregt, J., Vercoulen, Y., Guichelaar, T., Gent, Y. Y., Beekman, J. M., Van Beekum, O., Prakken, B. J. // *Blood*. – 2010. – Т. 115. – С. 965-974.

12. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells / Tao, R., De Zoeten, E. F., Özkaynak, E., Chen, C., Wang, L., Porrett, P. M., Wells, A. D. // *Nat Med*. 2007. – Т. 13. – С. 1299-1307.

13. Histone deacetylase inhibitors decrease proliferation potential and multilineage differentiation capability of human mesenchymal stem cells / Lee, S., Park, J. R., Seo, M. S., Roh, K. H., Park, S. B., Hwang, J. W., Jung, J. W. // *Cell Prolif*. – 2009. – Т. 42, №6. – С. 711-720.

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ ПУПОВИНЫ**

*Голубинская П.А.<sup>1,2</sup>, Корокин М.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup> ООО «Центр клеточных технологий Бирюч», с. Малобыково, Белгородская область, Красногвардейский район, РФ

**Актуальность.** Известно, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК), выделенные разными методами или одним методом из различных анатомических структур одного органа могут отличаться как морфологически, так и функционально [1, 2]. Наиболее ценным источником МСК являются молодые ткани, не несущие мутационной нагрузки и обладающих сильным регенераторным, иммунорегулирующим и противовоспалительным действием, что даёт огромные перспективы использования МСК для создания лекарств на их основе [3, 4, 5]. Однако остается невыясненным, какие методы обработки биологического материала являются предпочтительными для получения максимального выхода клеток с сохранением их структуры и свойств.

**Цель исследования.** Определить оптимальный способ выделения клеток из пуповины человека.

**Материалы и методы исследования.** Образцы биологического материала были заготовлены в течение 24 ч до момента доставки в лабораторию. Хранение и транспортировка осуществлялась в транспортной среде при + 4°C. Манипуляции с биологическим материалом проводились в стерильных условиях бокса биологической безопасности II класса. В эксперименте использовали 10 донорских фрагментов пуповин. Все фрагменты пуповины перед обработкой промывали фосфатно-солевым буфером (рН = 7,4) с двойной концентрацией амфотерицина В (5 мкг/мл) и антибиотиков (стрептомицин

100 мг + пенициллин 100 ЕД в 1 мл). Каждую пуповину разрезали на три равных части, каждую из которых взвешивали (табл. 1).

1-ый фрагмент пуповины разрезали на мелкие кусочки скальпелем, а затем помещали в раствор 400 Ед/мл коллагеназы 1 типа с 400 Ед/мл коллагеназы 2 типа в соотношении 1:1. Пробирку помещали в шейкер-инкубатор при 37°C на 3 часа. Затем центрифугировали, предварительно убрав из него кусочки ткани. Осадок собирали, ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере и повторно центрифугировали. Супернатант удаляли, а осадок ресуспендировали в полной питательной среде. Из полученной клеточной суспензии отбирали 20 мкл для подсчёта клеток. Клетки окрашивали Hoechst 33258 и подсчитывали на приборе Countess II FL (Thermo Fisher Scientific, США).

2-ой фрагмент пуповины подвергали механической обработке с помощью скальпеля. Затем помещали в раствор 400 Ед/мл коллагеназы 1 типа с 400 Ед/мл коллагеназы 2 типа и 0,75% трипсина в соотношении 1:1:1 на 30 минут в шейкер-инкубатор при +37°C.

3-ий фрагмент пуповины также измельчали скальпелем, затем обрабатывали на гомогенизаторе gentleMACS (Miltenyi Biotec, Германия). При этом использовали ферменты 4-х типов в соответствии с инструкцией по выделению МСК из пуповины. После этого клетки подсчитывали методом указанным выше.

**Результаты исследования.** Количество клеток на 1 г пуповины, выделенных из неё тремя разными способами, представлено в табл. 2. Видно, что наилучший результат по количеству полученных клеток был получен при использовании прибора GentleMACS и смеси из коллагеназ 1 и 2 типов в течение 3 ч при +37°C. Однако, клетки, полученные после воздействия ферментов на гомогенизаторе, были сильно повреждены и не пролиферировали.

Клетки выделенные с помощью гомогенизатора, не прикрепились к пластику при дальнейшем культивировании. Следовательно, длительный протокол воздействия реагентами на клетки в гомогенизаторе повреждает клетки. Это приводит к критическому снижению их адгезионной и пролиферативной способностей. Значит, необходимо усовершенствовать протокол для использования гомогенизатора, например, сократив время инкубации с реагентами с 3 часов до 1,5 часов.

Формирование клеточных культур из клеток, выделенных двумя другими способами, происходило в течение 3-6 дней. После этого клетки пересеивали на новый культуральный флакон (пассаж 1).

**Таблица 1.** Масса фрагментов пуповины

Показатель описательной статистики	Метод выделения клеток из пуповины; вес фрагмента пуповины, г		
	Обработка коллагеназами 1 и 2 типов в течение 3 ч	Обработка коллагеназами 1 и 2 типов и трипсином в течение 30 мин.	Использование гомогенизатора GentleMACS
Me	1,314	1,382	1,34
q <sub>1</sub>	0,875	0,95	1,025
q <sub>2</sub>	1,675	1,9	1,65

**Примечание:** Me – медиана, q<sub>1</sub> – 25-й процентиль, q<sub>3</sub> – 75-й процентиль.

**Таблица 2.** Количество ядросодержащих клеток на 1 г пуповины, выделенных из неё различными способами.

Показатель описательной статистики	Метод выделения клеток из пуповины, количество ядросодержащих клеток/г ткани		
	Обработка коллагеназами 1 и 2 типов в течение 3 ч	Обработка коллагеназами 1 и 2 типов и трипсином в течение 30 мин.	Использование гомогенизатора GentleMACS
Me	42488	54257	157500
q <sub>1</sub>	30994	26500	107341
q <sub>2</sub>	118364	146818	296058

**Примечание:** Me – медиана, q<sub>1</sub> – 25-й перцентиль, q<sub>3</sub> – 75-й перцентиль.

**Выводы.** Для выделения клеток из пуповины целесообразно использовать обработку ткани смесью коллагеназ 1 и 2 типов и трипсина при 37°C в течение 30 минут. Также приемлемым способом может быть модифицированная методика сокращенного времени обработки пуповины смесью ферментов из набора для выделения клеток из пуповины на гомогенизаторе gentleMACS.

#### Список литературы

1. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей / Н.И. Калинина, В.Ю. Сысоева, К.А. Рубина, Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2011. – Т. 3, №. 4. – С. 32-39.
2. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications / A. Naji, M. Eitoku, B. Favier, F. Deschaseaux, N. Rouas-Freiss, N. Suganuma // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2019. – Т. 5. – С. 1-26. doi: 10.1007/s00018-019-03125-1.
3. Pleiotropic effects of Erythropoietin. Influence of Erythropoietin on processes of mesenchymal stem cells differentiation / E.V. Zubareva, S.V. Nadezhdin, Y.E. Burda, N.A. Nadezhdina, A.S. Gashevskaya // Research Results in Pharmacology. – 2019. – Т. 5, №1. – С. 53-66. doi: 10.3897/rrpharmacology.5.33457.
4. Nuclear factor kappa B as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research Results in Pharmacology. – 2017. – Т. 3, №. 1. – С. 114-124. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.
5. Convergence of Cell Pharmacology and Drug Delivery / A. Aijaz, N. Vaninov, A. Allen, R.N. Barcia, B. Parekkadan // Stem cells translational medicine. – 2019. – Т. 5, № 15. – С. 1-6. doi: 10.1002/sctm.19-0019.

## ИНТРОДУКЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ЧЕРНОЗЕМЬЕ

*Гончаров Н.Ф.<sup>1</sup>, Погосян Н.Г.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, РФ

**Актуальность.** Фармацевтическое производство постоянно нуждается в сырьевой базе лекарственного растительного сырья, которое часто имеет ограниченную распространенность.

**Цель исследования** – интродукции лекарственных и некоторых других видов растений на территории Центрального Черноземья (опытно-коллекционного участка Курского государственного медицинского университета).

**Материалы и методы исследования.** Образцы для исследования любезно предоставлены ботаническими садами Пятигорской фармацевтической академии и Воронежского лесотехнического университета.

**Результаты исследования.** Опытно-коллекционный участок является структурным подразделением КГМУ. На его территории ведется работа по интродукции представителей флоры Кавказа, Дальнего Востока, Сибири. Из удачных интродуцентов можно отметить аралию, элеутерококк, скумпию, маклею, красавку. Всего в экспозицию коллекции входят более 100 древесных, кустарниковых, травянистых видов лекарственных и декоративных растений [1].

Перспективным направлением работы коллекционного питомника является расширение видового ассортимента лекарственных растений с целью изучения особенностей их акклиматизации и воспроизводства [2]. Пополнение коллекции проводится в результате обмена видов из других ботанических садов регионов России. Ведется работа по интродукции представителей флоры Кавказа, Дальнего Востока, Сибири. География происхождения растений-интродуцентов достаточно обширна: от Тихоокеанского побережья Северной Америки до Японии, от Европейского Севера до Средиземноморья и Центральной Азии. Успешно акклиматизировались в местных условиях элеутерококк колючий, аралия маньчжурская, лапчатка белая, солодка голая, крестовник плосколистный и другие виды.

**Выводы.** Сравнение морфологических и анатомических признаков, а также экологических условий произрастания видов в рассматриваемых учреждениях говорят о возможности создания опытно-производственных участков для массового выращивания марены красильной, крестовника плосколистного, солодки голой, гинкго двулопастного и некоторых других видов лекарственных растений. В настоящее время наше внимание привлекают астрагал шерстистый и первоцвет весенний [3].

#### **Список литературы**

1. Гуськова, И.Н. Выращивание лекарственных растений в саду: Характеристика, биологические особенности, приемы возделывания в Сибири / И.Н. Гуськова, В.М. Гриль, В.Ф. Израильсон, Е.В. Тюрина. – Новосибирск, 1992. – 160 с.

2. Андреев, Л.Н. Аналитический обзор. Ботанические сады и дендрологические парки высших учебных заведений / Л.Н. Андреев, М.Н. Бер. и др. – Петрозаводск: Hortus Botanicus, 2004. – № 3. – 104 с.

3. Ковалева, А.М. Современные технологии поиска растительных источников поиска биологически активных веществ на основе многометрического таксономического анализа / А.М. Ковалева, Н.Ф. Гончаров, Н.В. Сидора, А.Н. Комиссаренко. – Москва: Ирис групп, 2011. – 126 с.



# ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ И ПОДКОЖНОЙ ФОРМОЙ МЕТОТРЕКСАТА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ И ИММУННЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*Гришина О.В.<sup>1</sup>, Покровская Т.Г.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Курск, РФ

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное прогрессирующее заболевание, сопряженное с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). До настоящего времени ССЗ остаются основной причиной смертности во всем мире как в общей популяции, так и при ревматических заболеваниях [1]. В последнее время введена концепция раннего сосудистого старения, описывающая структурные и функциональные изменения, происходящие в крупных артериях со старением, которые ускоряется у лиц с повышенным риском [2]. Оценка может быть произведена путем неинвазивных методик, включающих в себя утолщение комплекса интима-медиа, измеряемая в сонных артериях [3], аортальной жесткости, оцениваемая по скорости распространения пульсовой волны [4] и эндотелиальной дисфункции, исследуемая в плечевой артерии по поток-опосредованной дилатации [5]. Известно, у больных РА отмечена плохая корреляция между периферической микрососудистой и макроциркулярной эндотелиальной функцией. Кроме того, до сих пор очень мало внимания уделялось оценке микрососудистой эндотелиальной дисфункции (ЭД). Микрососудистую ЭД можно оценить неинвазивно с помощью фотоплетизмографии по анализу пульсовой волны [5, 6]. Насколько известно, данные о влиянии комбинированной терапии на эндотелиальное состояние при РА с сопутствующей ГБ отсутствуют. Кроме того, не проводились исследования по оценке дозозависимого эффекта противовоспалительной терапии на эндотелиальную функцию при коморбидных состояниях.

**Цель исследования** – изучить дозозависимые эффекты комбинированной терапии ритуксимабом (РТМ) и подкожной формой метотрексата (МТД) на эндотелиальный и иммунный статус у больных РА с гипертонической болезнью (ГБ).

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 205 пациентов с РА, среди которых были лица с сопутствующей ГБ 2 степенью с низким и умеренным риском по модифицированной шкале SCORE. Продолжительность РА составляла  $3,9 \pm 1,3$  года; в группе с РА и ГБ 2 степенью –  $4,7 \pm 1,9$  года, а ГБ –  $3,1 \pm 1,2$  года. Группа контроля состояла из 31 условно здорового добровольца. Пациенты были распределены на следующие фармакотерапевтические когорты: 1-ая получала лечение РТМ 1000 мг (по схеме) с МТД в дозе 10 мг/мл в неделю с низкопозитивным РА (нпРА) по РФ и АЦЦП; 2-ая – РТМ 1000 мг (по схеме) с МТД в дозе 20 мг/мл в неделю с высокопозитивным РА (впРА) по РФ и АЦЦП. Уровень АЦЦП IgM РФ определяли иммуноферментным методом («ORGenTec Diagnostika», Germany); количественное содержание ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 – твердофазным иммуноферментным анализом (НПО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург); ИЛ-17 – сэндвич-вариант твердофазного иммуноферментного анализа (R&DDiagnosticsInc, США). Оценка выраженности ЭД проводилась на основании фотоплетизмографических критериев, полученных в результате окклюзионной пробы: индекса окклюзии по амплитуде (ИО) и сдвига фаз между каналами (СФ) на аппарате

«АнгиоСкан-01», РФ. Статистический анализ происходил с применением Microsoft Excel и статистической среды RStudio (версия 3.5.1, 2018).

**Результаты исследования.** Противовоспалительная комбинированная терапия при нпРА (РТМ и МТД 10 мг/мл) и впРА (РТМ и МТД 20 мг/мл) приводила к регрессированию клинической симптоматики и иммунологической активности РА. При использовании РТМ и МТД 10 мг/мл у 33,6% пациентов зарегистрирована ремиссия заболевания, а применение РТМ и МТД в дозе 20 мг/мл – у 32,2%. Кроме того, не наблюдалось случаев «не ответа» среди всех групп.

Исследование динамики цитокинового статуса у пациентов нпРА на фоне терапии РТМ и МТД 10 мг/мл (см. табл. 1) показало, что уровень ФНО- $\alpha$  уменьшился на 62,7% ( $p < 0,05$ ); ИЛ-1 $\beta$  – на 57,1% ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 – на 69,5% ( $p < 0,01$ ); ИЛ-17 – на 70,1% ( $p < 0,01$ ), а при наличии ЭД: ФНО- $\alpha$  – на 61,3% ( $p < 0,05$ ); ИЛ-1 $\beta$  – на 55,3% ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 – на 63,4% ( $p < 0,05$ ); ИЛ-17 – на 70,5% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными показателями. Терапия РТМ с МТД 10 мг/мл у больных нпРА и ГБ 2 степенью с умеренной ЭД (см. табл. 1) приводила к снижению ФНО- $\alpha$  в среднем на 55,6% ( $p < 0,05$ ); ИЛ-1 $\beta$  – на 65,7% ( $p < 0,01$ ); ИЛ-6 – на 67,4% ( $p < 0,01$ ) и ИЛ-17 – на 67,7% ( $p < 0,01$ ), а при выраженной ЭД ФНО- $\alpha$  – на 57,4% ( $p < 0,05$ ); ИЛ-1 $\beta$  – на 59,5% ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 – на 56,4% ( $p < 0,05$ ) и ИЛ-17 – на 66,4% ( $p < 0,01$ ) от первоначальных значений.

При лечении РТМ и МТД 20 мг/мл (см. табл. 1) у пациентов с впРА отмечено уменьшение ФНО- $\alpha$  на 45,4% ( $p < 0,05$ ); ИЛ-1 $\beta$  – на 60,6% ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 – на 67,3% ( $p < 0,01$ ); ИЛ-17 – на 47,6% ( $p < 0,05$ ), а при наличии ЭД на 47,2% ( $p < 0,05$ ); на 60,9% ( $p < 0,05$ ); 65,3% ( $p < 0,01$ ) и на 67,1% ( $p < 0,01$ ) соответственно от исходных величин для данных цитокинов. При применении РТМ с МТД 20 мг/мл у пациентов с впРА и ГБ 2 степенью с умеренной и выраженной ЭД (см. табл. 1) отмечалось снижение ФНО- $\alpha$  на 48,1% ( $p < 0,05$ ) и 43,3% ( $p < 0,05$ ); ИЛ-1 $\beta$  – на 58,7% ( $p < 0,05$ ) и 63,9% ( $p < 0,05$ ); ИЛ-6 – на 70,1% ( $p < 0,01$ ) и 72,5 % ( $p < 0,01$ ); ИЛ-17 – на 60,7% ( $p < 0,05$ ) и 63,4% ( $p < 0,05$ ) относительно первоначальных значений соответственно.

**Таблица 1.** Иммунный статус пациентов с РА и ГБ на фоне терапии

Группа		Показатели			
		ФНО- $\alpha$ , пг/мл	ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-17, пг/мл
Контрольная группа		27,7 [20,9; 33,9]	20,6 [14,3; 26,4]	13,6 [6,8; 19,1]	8,9 [4,7; 14,5]
нпРА	До лечения	111,3 [78,1; 139,5]*	82,7 [67,8; 102,1]*	121,8 [92,4; 141,3]*	65,3 [39,2; 76,8]*
	РТМ+МТД 10 мг/мл	41,5 [25,5; 70,1]**,##	35,5 [17,5; 70,2]**,##	34,7 [20,6; 51,4]**,#	18,4 [10,3; 25,4]**,#
нпРА с ЭД	До лечения	124,5 [98,7; 158,9]*	94,1 [77,9; 118,7]*	134,2 [113,4; 160,1]*	81,6 [62,6; 101,3]*
	РТМ+МТД 10 мг/мл	48,8 [37,2; 79,6]**,##	42,2 [20,4; 61,9]**,##	48,7 [31,5; 67,3]**,##	20,3 [12,8; 38,9]**,##
нпРАГБЭД	До лечения	143,8 [129,4; 164,7]*	113,8 [91,2; 143,3]*	136,7 [117,2; 155,3]*	90,6 [72,3; 124,3]*
	РТМ+МТД 10 мг/мл	63,5 [42,8; 89,1]**,##	39,2 [28,5; 67,8]**,#	45,1 [31,6; 78,1]**,#	29,4 [15,7; 48,2]**,#
нпРАГБвЭД	До лечения	176,8 [138,1; 193,7]*	121,2 [114,6; 158,1]*	156,7 [126,3; 181,7]*	107,3 [88,6; 130,2]*
	РТМ+МТД 10 мг/мл	75,9 [57,3; 99,4]**,##	49,1 [31,3; 80,2]**,##	67,8 [44,9; 90,6]**,##	35,7 [20,1; 51,5]**,#
впРА	До лечения	90,7 [75,1; 119,4]*	99,3 [73,3; 127,1]*	141,2 [120,8; 179,2]*	41,9 [20,3; 65,7]*
	РТМ+МТД 20 мг/мл	47,1 [28,4; 68,1]**,##	39,1 [21,8; 61,2]**,##	45,5 [30,1; 72,9]**,#	21,7 [16,1; 39,8]**,##

Группа		Показатели			
		ФНО- $\alpha$ , пг/мл	ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-17, пг/мл
впРА с ЭД	До лечения	106,3 [82,3; 134,8] *	105,3 [86,1; 135,9] *	167,6 [149,1; 207,7] *	76,5 [45,9; 94,1] *
	РТМ+МТД 20 мг/мл	55,7 [32,6; 73,1] **,#	41,3 [29,1; 67,8] **,#	58,1 [44,3; 80,2]*,#	24,9 [14,1; 38,4] **,#
впРАГБуЭД	До лечения	125,2 [98,3; 146,4] *	126,3 [92,2; 145,2] *	210,2 [162,1; 243,2] *	84,3 [52,9; 102,5] *
	РТМ+МТД 20 мг/мл	65,4 [37,8; 85,7]*,#	52,3 [36,7; 71,2]*,#	63,2 [41,2; 85,3]*,#	33,1 [19,2; 58,9]*,#
впРАГБвЭД	До лечения	145,9 [118,3; 161,7] *	147,1 [129,4; 168,1] *	251,6 [228,5; 295,6] *	112,4 [81,3; 135,7] *
	РТМ+МТД 20 мг/мл	74,6 [51,7; 101,2]*,#	53,1 [27,7; 72,5]*,#	69,7 [447,3; 92,1]*,#	40,9 [21,2; 63,6]*,#

**Примечание:** Здесь и далее достоверное отличие от группы контроля: \* -  $p < 0,01$ ; \*\* -  $p < 0,05$ ; \*\*\* -  $p > 0,05$ . Достоверное отличие от группы с ГБ 2 степенью: # -  $p < 0,01$ ; ## -  $p < 0,05$ ; ### -  $p > 0,05$ .

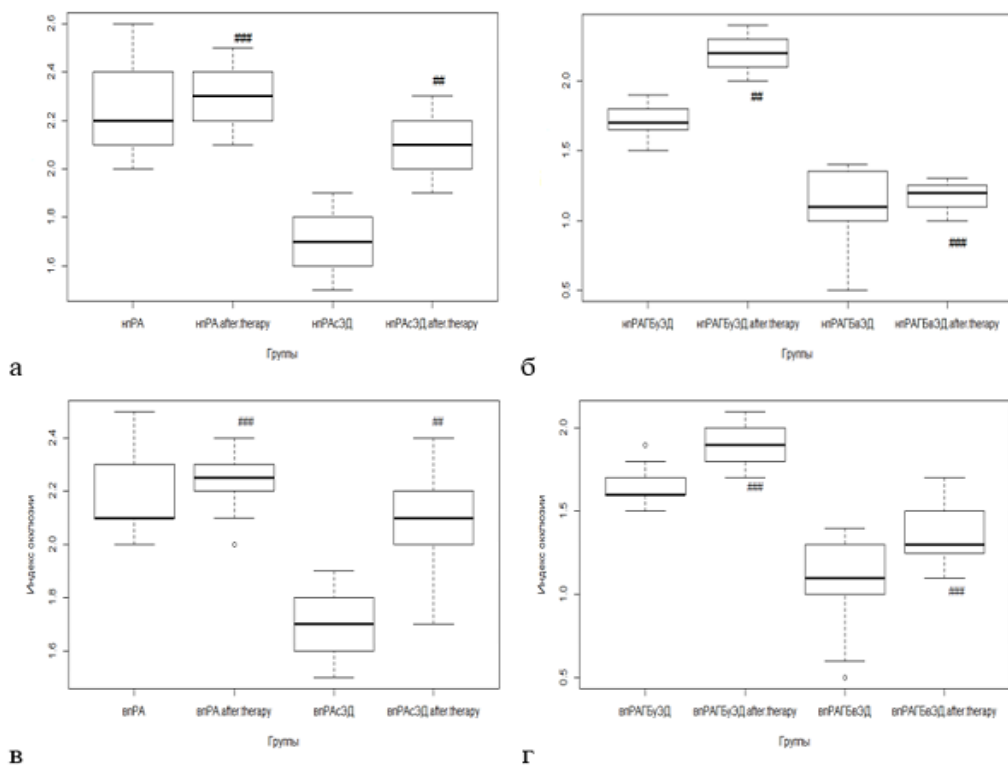
Оценка функционального эндотелиального состояния включала проведение 5-ти минутной окклюзионной пробы с постокклюзионной оценкой ИО и СФ. Лечение РТМ с МТД 10 мг/мл при нпРА с ЭД приводило к приросту ИО (см. рис. 1) на 23,4% ( $p < 0,05$ ), а при РМТ с МТД 20 мг/мл у впРА – на 32,7% ( $p < 0,05$ ) от исходных данных. У пациентов с нпРА и впРА, при изначальном отсутствии ЭД, статистически значимого постокклюзионного роста ИО не зарегистрировано. При сопутствующей ГБ 2 степени применение РТМ и МТД 10 мг/мл у пациентов с нпРА и умеренной ЭД сопровождалось приростом ИО на 29,4% ( $p < 0,05$ ) от исходных величин. При выраженной ЭД как у нпРА (РТМ с МТД 10 мг/мл), так и у впРА (РТМ с МТД 20 мг/мл) достоверного возрастания постокклюзионного сигнала на фоне лечения не происходило.

Изучение величины СФ, характеризующее функцию эндотелия макрососудистого участка, показало достоверное увеличение прироста у пациентов с впРА при лечении РТМ с МТД 20 мг/мл на 31,6% ( $p < 0,05$ ). В остальных случаях использование РТМ с МТД 10 мг/мл у всех пациентов с нпРА и у лиц с впРА и ЭД, получавших РТМ и МТД 20 мг/мл, статистического увеличения значений СФ не наблюдалось. В группе с ГБ 2 степенью и умеренной ЭД при нпРА прирост СФ достигал 42,8% ( $p < 0,05$ ), а при впРА – 47,9% ( $p < 0,05$ ) на фоне терапии РТМ с МТД 10 мг/мл и РТМ с МТД 20 мг/мл соответственно. В тоже время, в группе пациентов с ГБ 2 степени и выраженной ЭД ни применение РТМ с МТД 10 мг/мл ни РТМ с МТД 20 мг/мл не приводило к увеличению постокклюзионного ответа (см. рис. 2).

У пациентов с РА без коморбидной патологии противовоспалительная терапия, в наибольшей степени, сопровождалась приростом кровенаполнения в микрососудистом бассейне, связанное с улучшением вазорегулирующей функции эндотелия в мелких резистивных артериях. При этом, применение более высоких доз МТД (20 мг/мл) к значимому улучшению эндотелиального состояния, по сравнению с МТД 10 мг/мл, не приводило.

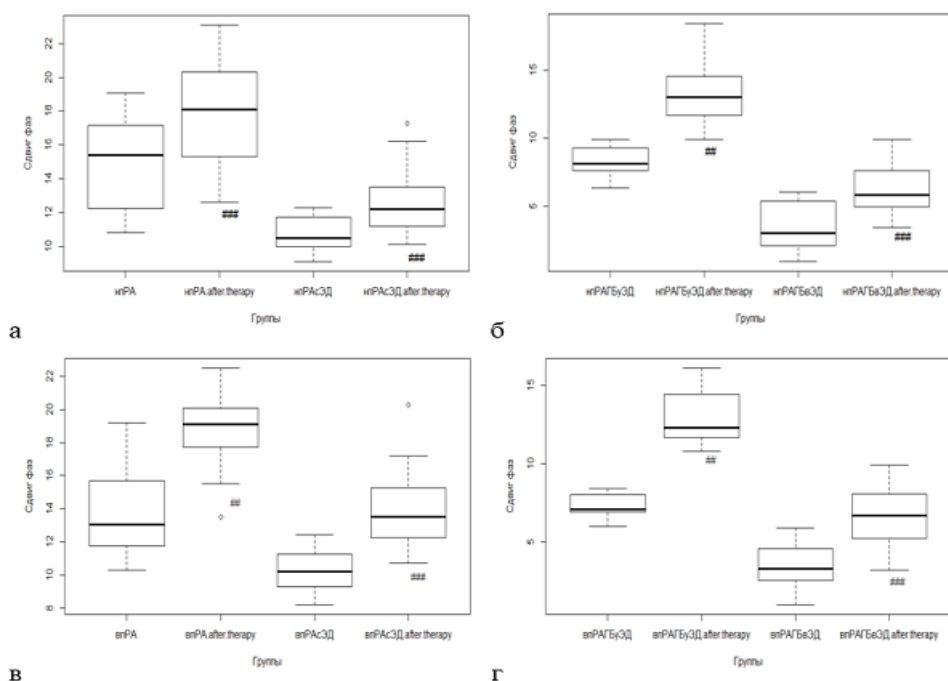
Сопутствующая ГБ и более выраженные эндотелиальные нарушения снижали эндотелиальный ответ на проводимую фармакологическую коррекцию. Возможным объяснением может быть длительное влияние провоспалительных цитокинов и уровень иммунной активности (РФ/АЦЦП), приводящие к ухудшению эластических свойств сосудистой стенки. Несмотря на применение более высоких доз МТД (20 мг/мл) с РТМ восстановления эндотелиальной функции не происходило (12-ти месячное наблюдение).

Тем не менее, усугубления эндотелиальных расстройств не отмечалось, что можно тоже считать положительным эффектом терапии.



**Рисунок 1.** Прирост индекса окклюзии у пациентов с нпРА (а, б) и впРА (г, д) с ГБ 2 степенью на фоне лечения.

**Примечание:** Здесь и далее достоверное отличие от исходных значений: # -  $p < 0,01$ ; ## -  $p < 0,05$ ; ### -  $p > 0,05$ . Статистическая значимость определялась при помощи ДА (ANOVA) по Крускалу-Уоллису, разницу показателей считалась достоверной при  $p < 0,05$ .



**Рисунок 2.** Величина сдвига фаз у пациентов с нпРА (а, б) и впРА (в, г) с ГБ 2 степени на фоне терапии РТМ и МТД.

**Выводы.** У всех пациентов с РА, в том числе и при сопутствующей ГБ 2 степени, достигнут фармакологический контроль над клинической активностью и провоспалительной цитокинемией в равной степени как при применении МТД 10 мг/мл, так и при введении МТД 20 мг/мл в комбинации с РТМ.

Эндотелиотропный эффект проявлялся в наибольшей степени в микроциркуляторном бассейне у пациентов с неотягощенным течением нПРА и вПРА.

Применение высокодозового режима комбинированной терапии (РТМ и МТД 20 мг/мл) при коморбидной патологии и выраженная эндотелиальная дисфункция не приводила к восстановлению эндотелиальной функции.

#### **Список литературы**

1. Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation / R.M. Bruno, E. Bianchini, F. Faita, S. Taddei, L. Ghiadoni // *Cardiovasc Ultrasound*. – 2014. – Т. 12, №34. doi: 10.1186/1476-7120-12-34.

2. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention / P.M. Nilsson, P. Boutouyrie, P. Cunha, V. Kotsis, K. Narkiewicz, G. Parati, E. Rietzschel, A. Scuteri, S. Laurent // *J Hypertens*. – 2013. – Т. 31, №8. – С. 1517-1526. doi: 10.1097/HJH.0b013e328361e4bd.

3. O'Leary, D.H. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness / D.H. O'Leary, M.L. Bots // *Eur Heart J*. – 2010. – Т. 31, №14. – С. 1682-1689. doi: 10.1093/eurheartj/ehq185.

4. Aortic stiffness as a tissue biomarker for predicting future cardiovascular events in asymptomatic hypertensive subjects / S. Laurent, M. Alivon, H. Beausseier, P. Boutouyrie // *Ann Med*. – 2012. – Т. 44, №1. – С. S93-97. doi: 10.3109/07853890.2011.653398.

5. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice / A.J. Flammer, T. Anderson, D.S. Celermajer, M.A. Creager, J. Deanfield, P. Ganz, N.M. Hamburg, T.F. Lüscher, M. Shechter, S. Taddei, J.A. Vita, A. Lerman // *Circulation*. – 2012. – Т. 126, №6. – С. 753-767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.

6. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline / D.H. Thijssen, M.A. Black, K.E. Pyke, J. Padilla, G. Atkinson, R.A. Harris, B. Parker, M.E. Widlansky, M.E. Tschakovsky, D.J. Green // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2011. – Т. 300, №1. – С. H2-12. doi: 10.1152/ajpheart.00471.2010.

### **ВЛИЯНИЕ PRK-002 НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В СЕТЧАТКЕ ПРИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ НЕЙРОРЕТИНОПАТИИ**

*Губарева В.О.<sup>1</sup>, Должиков А.А.<sup>1</sup>, Луговской С.С.<sup>1</sup>, Пажинский А.Л.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** У пациентов с патологическими изменениями сетчатки на фоне артериальной гипертензии (АГ) отмечаются сосудистые, а далее и нейрональные изменения, в патогенезе которых важную роль играет эндотелиальная дисфункция (ЭД) ретинальных сосудов [1, 2, 3]. На фоне артериоспазма и артериосклероза формируется ишемия сетчатки, проявляющаяся, прежде всего, патологическими изменениями нейронов ретинальных слоев, характерных для ишемических нейропатий [4, 5].

Показано, что карбамилированный дарбэпоэтин в дозе 300 мкг/кг крысы корректирует сосудистые и нейрональные повреждения в сетчатке *in vivo* [5].

Перспективным ретинопротектором с эндотелио- и нейропротективной направленностью может стать 11-аминокислотный фрагмент дарбэпоэтина PRK-002. Поэтому актуальным явилось изучение возможностей фармакологической коррекции повреждений сетчатки в эксперименте с использованием PRK-002 на модели гипертензивной нейроретинопатии.

**Цель исследования:** повышение эффективности фармакологической коррекции повреждений сетчатки в эксперименте с использованием 11 - аминокислотного фрагмента дарбэпоэтина, PRK-002, на модели гипертензивной нейроретинопатии.

**Материалы и методы исследования.** Опыты проведены на 50 крысах линии Wistar, самцах, без внешних признаков заболевания, прошедших режим карантина в течение 14 дней. Исследование выполнено в соответствии с «Правилами лабораторной практики», утвержденными приказом Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 № 708н, с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [Directive 2010/63/EU].

Каждая группа включала 10 крыс. Первая группа – контроль, вторая группа – модель гипертензивной нейроретинопатии, третья – с коррекцией патологии PRK-002, 4 мкг/кг, четвертая – с коррекцией карбамилированным дарбэпоэтином, 300 мкг/кг, пятая – с коррекцией сулодексидом, 150 ЕВЛ/кг.

Моделирование гипертензивной нейроретинопатии проводили путем ежедневного в/б введения N-нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 дней [6, 7] и однократного повышения внутриглазного давления (ВГД) до 110 мм рт.ст. [8, 9, 10, 11] в течение 5 минут на 26 сутки эксперимента [2].

С целью коррекции гипертензивной нейроретинопатии PRK-002 (ООО «Фармапарк», Россия) вводили подкожно (п/к) в область холки в дозе 4 мкг/кг массы крысы 1 раз в 3 дня, начиная с первого дня эксперимента, за 30 мин до введения L-NAME.

Карбамилированный дарбэпоэтин в форме раствора для инъекций (ООО «Фармапарк», Россия) вводили п/к в дозе 300 мкг/кг (рекомендации ООО «Фармапарк») 1 раз в 3 дня, начиная с первого дня эксперимента, за 30 мин до введения L-NAME [4, 5] в качестве препарата сравнения.

Сулодексид в форме капсул, 250 ЕВЛ (препарат «Вессел® Дуэ Ф», Альфа Вассерман, Италия) вводили внутривенно в течение 28 дней в дозе 150 ЕВЛ/кг ежедневно [12, 13] в качестве препарата сравнения.

Для морфометрического исследования глаза извлекали и фиксировали иммерсионным способом в 10% растворе формалина на 29-е сутки эксперимента. В меридианном направлении изготавливали срезы толщиной 5 -7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Этапы гистологической обработки выполнены с использованием оборудования фирмы «Leica» (Германия).

Подсчет удельного числа ядер нейронов во внутреннем ядерном слое проводили точечным тестом по Г.Г. Автандилову [14] на стандартных компьютерных изображениях, полученных с помощью системы для сканирования и архивирования изображений Mirax Desk и программы «Panoramic Viewer» 1.15.4. Использован компьютерный вариант сетки площадью 0,3 мм<sup>2</sup>, проецируемой на изображение.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнено по стандартным протоколам с учетом рекомендаций производителей антител. После стандартной депарафинизации срезов, смонтированных на адгезивные стекла, производили высокотемпературную демаскировку антигенов в цитратном буфере. Для выявления реакции применены полимерные системы детекции Ultra Vision (ThermoScientific,

Великобритания) и Histofine (Nichirei Biosciences, Япония) с хромогеном – диаминобензидином.

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях ненормального распределения были рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах (QR). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

**Результаты.** Морфометрическим показателем нейропротективной активности фармакологических средств в сетчатке является удельное количество ядер нейронов внутреннего ядерного слоя. Результаты подсчета данного показателя в экспериментальных группах представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Влияние PRK-002, карбамилированного дарбэпозтина и сулодексида на удельное количество ядер нейронов во внутреннем ядерном слое при коррекции гипертензивной нейроретинопатии (M ± m; n=10), абс. ед.

№ п/п	Экспериментальные группы	Число ядер
1	Контроль	12,8 ± 0,9
2	Модель гипертензивной нейроретинопатии	8,5 ± 0,7*
3	Коррекция PRK-002, 4 мкг/кг	12,1 ± 0,9 <sup>y</sup>
4	Коррекция карбамилированным дарбэпозтином, 300 мкг/кг	11,7 ± 0,8 <sup>y</sup>
5	Коррекция сулодексидом, 150 ЕВЛ/кг	9,2 ± 0,7*

**Примечание:** \* – p<0,05 в сравнении с контролем; y – p<0,05 в сравнении с моделью гипертензивной нейроретинопатии.

При моделировании патологии в группе среднее удельное количество ядер нейронов во внутреннем ядерном слое достоверно уменьшается на 33,6% (p<0,05) в сравнении с группой контроля. На фоне введения PRK-002 в дозе 4 мкг/кг данный показатель достоверно увеличивается на 42,4% (p<0,05) в сравнении с группой без коррекции патологии, достигая целевых значений. При введении карбамилированного дарбэпозтина в дозе 300 мкг/кг данный показатель возрастает на 37,6% (p<0,05) в сравнении с группой без коррекции, значимо не отличаясь от значения контрольной группы. При введении сулодексида в дозе 150 ЕВЛ/кг удельное число ядер нейронов во внутреннем ядерном слое значимо не отличалось от значения группы без коррекции.

При проведении ИГХ исследования выявлено выраженное снижение экспрессии eNOS в сосудах сетчатки при моделировании патологии в сравнении с картинами контрольной группы. В контрольной группе экспрессия eNOS наблюдается на уровне ганглионарного слоя, а именно в эндотелии сосудов сетчатки, а также в капиллярах на уровне наружного сетчатого слоя. В экспериментальных группах на фоне коррекции патологии PRK-002 в дозе 4 мкг/кг; карбамилированным дарбэпозтином в дозе 300 мкг/кг; сулодексидом в дозе 150 ЕВЛ/кг экспрессия eNOS восстанавливается в эндотелии сосудов на уровне ганглионарного слоя, наружного сетчатого слоя.

В группе с моделью патологии отмечается активация апоптоза, что подтверждается увеличением экспрессии белка p53 в нейронах сетчатки. На фоне коррекции патологии PRK-002; карбамилированным дарбэпоэтином наблюдается снижение экспрессии p53, что свидетельствует об ингибировании апоптоза в сетчатке. При коррекции патологии сулодексидом не выявлено снижения экспрессии p53 в нейронах сетчатки.

**Выводы.** Из полученных данных следует, что нейропротективная активность в отношении нейронов внутреннего ядерного слоя сетчатки выражена почти в равной степени у PRK-002 в дозе 4 мкг/кг и карбамилированного дарбэпоэтина в дозе 300 мкг/кг, значительно превосходя активность сулодексида в дозе 150 ЕВЛ/кг на модели гипертензивной нейроретинопатии.

При коррекции гипертензивной нейроретинопатии PRK-002 в дозе 4 мкг/кг; карбамилированным дарбэпоэтином в дозе 300 мкг/кг; сулодексидом в дозе 150 ЕВЛ/кг экспрессия eNOS восстанавливается в эндотелии ретинальных сосудов и капиллярах наружного сетчатого слоя, что указывает на восстановление функции эндотелия сосудов сетчатки. В экспериментальных группах с введением PRK-002; карбамилированного дарбэпоэтина наблюдается ингибирование апоптоза нейронов внутреннего ядерного слоя и ганглионарного слоя, что обуславливает нейропротективное действие PRK-002 в дозе 4 мкг/кг; карбамилированного дарбэпоэтина в дозе 300 мкг/кг на модели гипертензивной нейроретинопатии.

#### **Список литературы**

1. The association between endothelial dysfunction and hypertensive retinopathy in essential hypertension / M. Karaca, E. Coban, S. Ozdem [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2014. – Vol. 20. – P. 78-82. doi: 10.12659/MSM.889659

2. The development of hypertensive neuroretinopathy model on wistar rats / A.A. Peresykina, A.A. Dolzhikov, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2017. – Т. 3, №1 – С. 18-31. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-18-31.

3. Peresykina, A.A. A comparative evaluation of the efficacy of dimethylaminoethanol derivative 7–16, C7070 and picamilon in correction of experimental hypertensive neuroretinopathy / A.A. Peresykina // *Research Results in Pharmacology.* – Т. 4, №3. – С. 1-8. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.29388

4. Peresykina, A.A. Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin / A.A. Peresykina // *Research Results in Pharmacology.* – 2018. – Т. 4, №1. – С. 43-50. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.25262

5. Протективное действие карбамилированного дарбэпоэтина на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, В.О. Губарева, А.А. Должиков // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2018. – Т. 81, № 7. – С. 8-13. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-8-13

6. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by minoxidil, sildenafil in experiment / A.A. Peresykina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova [et al.] // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – Т. 2, №4. – С. 34-44. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-34-44

7. Peresykina, A.A. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by dimethylaminoethanol derivative 19-16 in experiment / A.A. Peresykina // *Research Results in Pharmacology.* – 2017. – Т. 3, №4. – С. 113-119. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-113-119

8. Shabelnikova, A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / A. S. Shabelnikova // *Research*



Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. - 2016. - Vol.2, №2(3).-P. 67-90. doi : 10.18413/2313-8971-2016-2-2-67-90.

9. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyphkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.A. Dolzhikov, S.B. Nikolaev, A.A. Stepchenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 25-29. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-25-29

10. Протективное действие эритропоэтина при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, А.А. Должиков, Л.К. Бусловская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. – № 11-1 (182). – С. 109-112.

11. Correction of Experimental Retinal Ischemia by l-Isomer of Ethylmethylhydroxypyridine Malate / A.A. Peresyphkina, A.L. Pazhinsky, M.V. Pokrovskii, E.A. Beskhmel'nitsyna, A.S. Pobeda, M.V. Korokin // Antioxidants. – 2019. – Vol. 8, №2. – P. 34. doi: 10.3390/antiox8020034

12. Изучение влияния сулодексида на эндотелий-зависимую вазодилатацию мозговых сосудов у животных со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – Т.52, №3. – С. 12-15.

13. Влияние мексидола и сулодексида на уровень специфических маркеров развития эндотелиальной дисфункции у животных с экспериментальным сахарным диабетом / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 5. – С. 14-16. doi: 10.30906/0869-2092-2012-75-5-14-16

14. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г.Г. Автандилов. – Москва : Медицина, 1990. – 383 с.

## **ВЛИЯНИЕ 11-АМИНОКИСЛОТНОГО ФРАГМЕНТА ДАРБЭПОЭТИНА НА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ СЕТЧАТКИ ПРИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ НЕЙРОРЕТИНОПАТИИ У КРЫС**

*Губарева В.О.<sup>1</sup>, Луговской С.С.<sup>1</sup>, Кочкарова И.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В настоящее время выделяют три основных фактора развития гипертензивной ретинопатии: спазм артерий сетчатки, повышение проницаемости сосудов и артериосклероз [1]. Основными факторами развития ангиопатии сетчатки являются нарушения общей гемодинамики и локальная дисфункция эндотелия ретинальных сосудов [2, 3].

Ранее было показано, что карбамилированный дарбэпоэтин в дозе 300 мкг/кг крысы корректирует сосудистые и нейрональные повреждения в сетчатке [4].

На наш взгляд, перспективным ретинопротектором с эндотелио- и нейропротективной направленностью может явиться 11-аминокислотный фрагмент дарбэпоэтина, имеющий низкую молекулярную массу по сравнению с дарбэпоэтином.

В связи с вышесказанным, актуальным явилось изучение возможностей фармакологической коррекции повреждений сетчатки с использованием 11 - аминокислотного фрагмента дарбэпоэтина на модели гипертензивной нейроретинопатии.

**Цель исследования:** повышение эффективности фармакологической коррекции повреждений сетчатки с использованием 11 - аминокислотного фрагмента дарбэпоэтина на модели гипертензивной нейроретинопатии.

**Материалы и методы исследования.** Опыты проведены на 50 крысах Wistar, самцах. Каждая группа включала 10 крыс. Первая группа – контроль, внутривенно (в/в) эквивалентное введение 0,9% раствора NaCl в течение 28 суток, вторая группа – модель гипертензивной нейроретинопатии, третья – с коррекцией патологии PRK-002, 4 мкг/кг, четвертая – с коррекцией карбамилированным дарбэпоэтином, 300 мкг/кг, пятая – с коррекцией сулодексидом, 150 ЕВЛ/кг.

Моделирование гипертензивной нейроретинопатии проводили путем ежедневного в/в введения L-NAME в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 дней и однократного повышения внутриглазного давления (ВГД) до 110 мм рт.ст. в течение 5 минут на 26 сутки эксперимента [5, 6].

С целью коррекции гипертензивной нейроретинопатии 11 - аминокислотный фрагмент дарбэпоэтина под лабораторным шифром PRK-002 (ООО «Фармапарк», Россия) в форме лиофилизированного порошка растворяли в 0,5 мл воды для инъекций, затем вводили подкожно (п/к) в область холки в дозе 4 мкг/кг массы крысы (рекомендации ООО «Фармапарк») 1 раз в 3 дня, начиная с первого дня эксперимента, за 30 мин до введения L-NAME.

Карбамилированный дарбэпоэтин в форме раствора для инъекций (ООО «Фармапарк», Россия), содержащий в 1 мл раствора 100 мкг рекомбинантного карбамилированного дарбэпоэтина альфа, вводили п/к в дозе 300 мкг/кг (рекомендации ООО «Фармапарк») 1 раз в 3 дня, начиная с первого дня эксперимента, за 30 мин до введения L-NAME [4].

Сулодексид в форме капсул, 250 ЕВЛ (препарат «Вессел® Дуэ Ф», Альфа Вассерман, Италия) вводили per os в течение 28 дней в дозе 150 ЕВЛ/кг ежедневно [7] в качестве препарата сравнения.

Оценку эффективности изучаемых агентов на модели гипертензивной нейроретинопатии проводили на 29-е сутки эксперимента с применением электроретинографии (ЭРГ) [8, 9, 10]. Для оценки степени развития функциональных повреждений сетчатки оценивали соотношение амплитуд b- и a- волн - коэффициент b/a [11, 12, 13, 14]. 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. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях ненормального распределения были рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах (QR). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

**Результаты.** В каждой группе был рассчитан коэффициент b/a, значения которого представлены в таблице 1.

В группе с моделью патологии коэффициент b/a ниже на 26,5%, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). На фоне введения PRK-002 в дозе 4 мкг/кг, а также карбамилированного дарбэпоэтина в дозе 300 мкг/кг b/a увеличился на 30,9% по сравнению с группой без коррекции ( $p < 0,05$ ) и достигает целевых значений. В группе с

введением сулодексида в дозе 150 ЕВЛ/кг b/a не достигает целевых значений, но на 20,9% больше среднего значения группы без коррекции ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.** Влияние PRK-002, карбамилированного дарбэпоэтина и сулодексида на значения коэффициента b/a в группах при коррекции гипертензивной нейроретинопатии ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ), отн. ед.

п/п	Экспериментальные группы	b/a
1	Контроль	$2,60 \pm 0,07$
2	Модель гипертензивной нейроретинопатии	$1,91 \pm 0,08^*$
3	Коррекция PRK-002, 4 мкг/кг	$2,50 \pm 0,13^y$
4	Коррекция карбамилированным дарбэпоэтином, 300 мкг/кг	$2,51 \pm 0,06^y$
5	Коррекция сулодексидом, 150 ЕВЛ/кг	$2,31 \pm 0,10^{*y}$

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем; y –  $p < 0,05$  в сравнении с моделью гипертензивной нейроретинопатии.

**Выводы.** Таким образом, исходя из полученных значений коэффициента b/a в экспериментальных группах, следует, что положительно влияют на электрофизиологическое состояние сетчатки при коррекции гипертензивной нейроретинопатии в порядке убывания: PRK-002, 4 мкг/кг (карбамилированный дарбэпоэтин, 300 мкг/кг) > сулодексид, 150 ЕВЛ/кг.

#### Список литературы

1. Hypertensive retinopathy an overview / A. R. Khurana, B. Khurana, S. Chauhan [et al.] // *Naryana J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 64-66.
2. Иванова, Н.В. Дисбаланс в системе гемостаза и эндотелиальная дисфункция у больных с диабетической ретинопатией / Н. В. Иванова, Н. А. Ярошева // *Офтальмологический журнал.* – 2008. – № 3. – С. 33-38.
3. The association between endothelial dysfunction and hypertensive retinopathy in essential hypertension / M. Karaca, E. Coban, S. Ozdem [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2014. – Vol. 20. – P. 78-82. doi: 10.12659/MSM.889659
4. Peresypkina, A.A. Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin / A.A. Peresypkina // *Research Results in Pharmacology.* – 2018. – Т.4, №1. – С. 43-50. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.25262
5. The development of hypertensive neuroretinopathy model on wistar rats / A.A. Peresypkina, A.A. Dolzhikov, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2017. – Т. 3, №1 – С. 18-31. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-18-31.
6. Peresypkina, A.A. A comparative evaluation of the efficacy of dimethylaminoethanol derivative 7–16, C7070 and picamilon in correction of experimental hypertensive neuroretinopathy / A.A. Peresypkina // *Research Results in Pharmacology.* – Т. 4, №3. – С. 1-8. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.29388
7. Изучение влияния сулодексида на эндотелий-зависимую вазодилатацию мозговых сосудов у животных со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2011. – Т.52, №3. – С. 12-15.

8. Shabelnikova, A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / A. S. Shabelnikova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 67-90. doi : 10.18413/2313-8971-2016-2-2-67-90.

9. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by minoxidil, sildenafil in experiment / A.A. Peresyphkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, № 4. – P. 34-44. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-34-44

10. Peresyphkina, A.A. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by dimethylaminoethanol derivative 19-16 in experiment / A.A. Peresyphkina // Research Results in Pharmacology. – 2017. – Т. 3, №4. – С. 113-119. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-113-119

11. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyphkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.A. Dolzhikov, S.B. Nikolaev, A.A. Stepchenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 25-29. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-25-29

12. Correction of Experimental Retinal Ischemia by l-Isomer of Ethylmethylhydroxypyridine Malate / A.A. Peresyphkina, A.L. Pzhinsky, M.V. Pokrovskii, E.A. Beskhmel'nitsyna, A.S. Pobeda, M.V. Korokin // Antioxidants. – 2019. – Vol. 8, №2. – P. 34. doi: 10.3390/antiox8020034

13. Протективное действие карбамилированного дарбэпоэтина на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, В.О. Губарева, А.А. Должиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 7. – С. 8-13. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-8-13

14. Протективное действие эритропоэтина при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, А.А. Должиков, Л.К. Бусловская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. – № 11-1 (182). – С. 109-112.

## ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГИДРОКСИНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА МОДЕЛИ КОРОНАРООККЛЮЗИОННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У КРОЛИКОВ

Даниленко А.П.<sup>1</sup>, Автина Т.В.<sup>1</sup>, Котельникова А.С.<sup>1</sup>, Хаванский А.В.<sup>1</sup>, Тимохина А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин инвалидизации и смертности больных [1-3]. Поиск фармакологической защиты миокарда [4-12] и эндотелия [13-17] является актуальной проблемой современной фармакологии.

Производные пиридина давно привлекают внимание исследователей в качестве перспективных молекул для создания на их основе новых лекарственных препаратов. Так, на основе амидов 3-гидроксиникотиновой кислоты синтезирован ряд эффективных лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, туберкулеза, экстремальных воздействий и др. [18-21]. В связи с этим, определенный интерес могут представлять амиды на основе структурных производных никотиновой кислоты, в виде производных 5-гидроксиникотиновой кислоты.

**Цель исследования.** Изучить кардиопротекторные эффекты производных 5-гидроксинокотиновой кислоты на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда у кроликов.

**Материалы и методы исследования.** Исследование кардиопротекторного действия на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда у кроликов проводили под контролем регистрации ЭКГ во II стандартном отведении. Для создания обратимой ишемии миокарда формировали окклюдер. За 20 мин до перевязки коронарной артерии осуществляли введение в вену уха кролика изучаемые соединения ССК-77 и ССК-497. Через 30 мин. после коронарной окклюзии осуществляли снятие лигатуры и проводили реперфузию миокарда в течение 90 мин.

Для оценки степени повреждения при инфаркте миокарда (ИМ) был выбран биохимический маркер - Тп I, концентрацию которого в плазме определяли через 2 часа на иммунофлуоресцентном приборе Triage MeterPro (Biosite, США). Определение зоны повреждения миокарда проводили планиметрически после окрашивания 1% раствором ТТХ (2,3,5-Triphenyltetrazolium chloride, Sigma-Aldrich, USA). Окрашенные срезы сканировали, результаты обрабатывали с помощью программы Photoshop CS2.

**Результаты исследования.** С целью подтверждения противоишемической активности производные 5-гидроксинокотиновой кислоты было изучено влияние соединений ССК-77 и ССК-497 на зону некроза миокарда при моделировании коронароокклюзионного ИМ.

В группе животных, которым вводили производные ССК-77 и ССК-497 за 30 минут до ишемии, в постреперфузионный обнаружено снижение подъема сегмента ST, и к 90-й минуте он достоверно уменьшился на 20 и 25%, соответственно по отношению к контролю. Однако полной нормализации уровня сегмента ST не происходило

При исследовании противofiбриляторной активности в условиях моделирования коронароокклюзионного инфаркта обнаружено, что оба соединения ССК-77 (35,4 мг/кг) и ССК-497 (37,2 мг/кг) предотвращали появление реперфузионных фибрилляций. Препарат референс Мексидол в дозе 87,5мг/кг [22] ограничивал частоту развития фибрилляций до 42,1% случаев (в контроле 66,7%) таблица 1.

**Таблица 1.** Влияние производных 5- гидроксиникотиновой кислоты ССК-77, ССК-497 на динамику подъема сегмента ST(мВ) на этапах 30-минутной ишемии с последующей 90-минутной реперфузией миокарда у кроликов (M±m, n=8).

Экспериментальная группа	Исход	Ишемия, 30 мин.	Реперфузии	
			5 мин.	90 мин.
Ложнооперированные	0,11±0,03*	0,12±0,03*	0,12±0,03*	0,12±0,0*
Коронароокклюзионный инфаркт миокарда (ИМ)	0,09±0,02#	0,69±0,08#	0,52±0,05#	0,50±0,03#
ИМ+ ССК-77 – (35,4 мг/кг)	0,12±0,04	0,62±0,07#	0,42±0,08**	0,32±0,03**
ИМ + ССК-497 – (37,2 мг/кг)	0,12±0,04	0,63±0,06#	0,43±0,06**	0,34±0,04**
ИМ + Мексидол (87,5 мг/кг)	0,10±0,03	0,64±0,06#	0,46±0,05**	0,36±0,04**

**Примечания:** различия статистически достоверны (p<0,05): \*-в сравнении с группой контроля ; # -с группой «ложнооперированные».

Соединения-лидеры среди производных 5-гидроксинокотиновой кислоты ССК-77 (35,4 мг/кг) и ССК-497 (37,2 мг/кг) обнаружили статистически достоверное снижение зоны некроза, которая составляла 20,5±4,1 и 19,2±3 % соответственно, что в 2,2 и 2,4 раз

меньше чем в группе контроля (46,3±8 %), кроме того кардиопротективный эффект производных подтверждался и снижением продуктов ПОЛ – МДА и ДК (таблица 2).

**Таблица 2.** Влияние производных 5- гидроксиникотиновой кислоты ССК-77, ССК-497 на размеры зоны некроза миокарда и значений Тп I, МДА и ДК при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда (M±m; n=8).

Экспериментальная группа	Размеры зоны некроза (%)	МДА (нМоль/г ткани миокарда)	ДК (ΔE <sub>232</sub> /г ткани)	Уровень Тп I (нг/мл)
Ложнооперированные	0,00±0,00	97,07±5,3*	0,87±0,05*	3,4±0,9*
Коронароокклюзионный инфаркт миокарда (ИМ)	46,3±8,1 <sup>#</sup>	169,41±9,7 <sup>#</sup>	1,89±0,05 <sup>#</sup>	16,6±3,2 <sup>#</sup>
ИМ + ССК-77 – (35,4 мг/кг)	20,5±4,1 <sup>*#</sup>	110,9±8,3*	1,11±0,05 <sup>*#</sup>	6,6±1,4 <sup>*#</sup>
ИМ+ ССК-497 – (37,2 мг/кг)	19,2±3,5 <sup>*#</sup>	103,4±6,4*	1,06±0,03 <sup>*#</sup>	6,0±1,2 <sup>*#</sup>
ИМ+Мексидол (85,7 мг/кг)	31,2±4,1 <sup>*#</sup>	121,4±7,1*	1,62±0,03 <sup>*#</sup>	12,2±2,4 <sup>*#</sup>

**Примечания:** МДА-малоновый диальдегид, ДК-диеновые конъюгаты, Тп I- тропонин I; различия статистически достоверны (p<0,05): \*-в сравнении с группой контроля; # -с группой «ложнооперированные».

Кроме того, ССК-77 и ССК-497 ограничивали рост маркера повреждения миокарда Тп I в 2,5 и 2,7 раза соответственно.

**Выводы.** Таким образом, соединения-лидеры среди производных 5- гидроксиникотиновой кислоты ССК-77–35,4 м и ССК-497–37,2 мг/кг обнаружили высокую кардиопротекторную активность на модели коронароокклюзионного инфаркта у кроликов по ограничению зоны некроза, предотвращению подъема сегмента ST и снижению увеличения биохимических маркеров повреждения миокарда Тп I, МДА и ДК. Препарат референс Мексидол (85,72 мг/кг) уступал соединениям-лидерам ССК-77–35,4 м и ССК-497–37,2 мг/кг из группы производных 5-гидроксиникотиновой кислоты.

#### Список литературы

1. Госпитальный этап лечения инфаркта миокарда в 13 регионах российской федерации по результатам международного исследования / А.В. Концевая, К. Бейтс, Е.А. Горячкин, Н. Боброва, Л.И. Сыромятникова, Ю.В. Попова, Д.Ю. Платонов, И.В. Осипова, А.М. Недбайкин, Т.Н. Малородова, О.А. Миролубова, Д.В. Крючков, Л.А. Хаишева, А.С. Галявич, М.В. Франц, А.Ю. Ефанов, Д.В. Дупляков, О.М. Драпкина, Д. Леон, М. МакКи и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 474-487. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-474-487
2. Малородова, Т.Н. Сравнительная оценка эффективности безафибрата и метформина у больных ИБС и нарушенной толерантностью к глюкозе / Т.Н. Малородова // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 11. – С. 25.
3. Чазова, И. Е. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова // Аналитический вестник Совета Федерации Федерального Собрания РФ. – 2015. – № 44. – С. 4-8.
4. Изучение противоишемической активности в ряду производных 3-(2, 2, 2-триметилгидразиний) пропионата при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.В. Харитоновна, Г.Н. Ключкова, С.Я.Скачилова, О.Г. Кесарев, К.А. Беляев, А.В. Хаванский // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 22-2 (117). – С. 5-8.
5. Изучение механизмов кардиопротективного эффекта 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, М.В. Корокин, О.С. Гудырев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1 (156). – С. 24-26.

6. Покровский, М.В. 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионат: роль АТФ-зависимых калиевых каналов в реализации кардиопротективных эффектов / М.В. Покровский, Л.М. Даниленко, И.А. Татаренкова / Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 35-38.
7. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. doi 10.3897/rrpharmacology.4.25530
8. Danilenko, L.M. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate: new concept of realization of cardioprotective effect / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т. 5, № 6. – С. 1419-1422.
9. Evaluation of cardioprotective effects of the incretinmimetics exenatide and vildagliptin in the experiment / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, I.A. Tatarenkova, A.V. Khavansky, A.S. Timokhina, A.P. Dovgan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 57-63. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57-63
10. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекондиционировании / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.Е. Королев, В.И. Кочкаров, Т.А. Романова, И.А. Татаренкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22-2 (93). – С. 15-18.
11. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardio-protective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Korokin // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 95-100. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-95-100
12. Фармакологическое прекондиционирование 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионатом, новые пути реализации его противоишемических эффектов / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, К.А. Беляев, К.В. Хаванский // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22-3 (141). – С. 98-102.
13. Imidazoline receptors agonists: Possible mechanisms of endothelioprotection / Soldatov V.O., Shmykova E.A., Pershina M.A., Ksenofontov A.O., Zamitsky Y.M., Kulikov A.L., Peresyphkina A.A., Dovgan A.P., Belousova Y.V. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2 – С.11–19. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.27221
14. Endothelial dysfunction: comparative evaluation of ultrasound dopplerography, laser dopplerflowmetry and direct monitoring of arterial pressure for conducting pharmacological tests in rats / V.O. Soldatov, T.N. Malorodova, T.I. Balamutova, A.O. Ksenofontov, A.P. Dovgan, Zh.S. Urozhevskaya // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4. №1. – С. 73-80. doi 10.3897/rrpharmacology.4.2552
15. Evaluation of Pharmacological Correction of L-NAME-induced Endothelial Dysfunction, Platelet Aggregation and Venous Tone with Diosmin "Detralex 1000 mg" / Y. Lukyanova, P. Kolesnichenko, V. Gureev, L. Zhilinkova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – 4(4). – С. 1-7. doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31748
16. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, Л.М. Даниленко, И.В. Цыбульский, В.Ю. Цепелев // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2009. – № 4. – С. 11-19.

17. Эндотелиопротекторное действие милдроната и его производных при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / Л.М. Даниленко, О.В. Харитоновна, М.В. Покровский, О.А. Старосельцева, С.Я. Скачилова, О.Г. Кесарев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 22-2 (117). – С. 58-62.
18. Derivatives of 5-hydroxynicotinic acid: new compounds with cardioprotective action / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, O.G. Kesarev, L.N. Sernov // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. S640-S646. doi: <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v11i03.1472>
19. Изучение эндотелиопротективного и коронарного действия производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, Л.В. Корокина Л.В., В.Ю. Цепелев, Л.М. Даниленко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 4 (109). – С. 104-108.
20. Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.П. Довгань, П.Д. Колесниченко, А.С. Тимохина, А.С. Котельникова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, №1. – С. 90-96. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-90-96
21. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / L.M. Danilenko, S.Ya. Skachilova, S.V. Nadezhdin, A. S. Timokhina, O. V. Shcheblykina, A. S. Kotelnikova1 // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 125-131. doi 10.3897/rrpharmacology.4.28414
22. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O.G. Kesarev, L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A S Timokhina, A. V. Khovanskii // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, № 1. – С. 3-9. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГИДРОКСИНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

*Даниленко А.П.<sup>1</sup>, Котельникова А.С.<sup>1</sup>, Хаванский А.В.<sup>1</sup>, Тимохина А.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Одной из задач современной экспериментальной и клинической фармакологии является поиск лекарственных средств, повышающих продолжительность жизни и выживаемость в условиях острой гипоксии [1-7].

Явления гипоксии сопровождаются самыми различными патологическими состояниями, которые встречаются при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, дыхательного аппарата, а также при некоторых инфекционных болезнях и острых отравлениях [8, 9].

Локальные нарушения энергетического обмена, сопровождающиеся кислородным голоданием клеток и тканей, отмечены при травме мозга, менингоэнцефалитах, послеоперационном парезе и параличе кишечника, воздействии чрезмерной интенсивности. Особую группу гипоксических состояний составляет ишемия различных органов: мозга, сердца, легких, почек, печени, плода [10-15].

Интересными и перспективными в плане поиска новых химических соединений для повышения продолжительности жизни в условиях острой гипоксии являются производные 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата [16-25], 5-гидроксиникотиновой кислоты [26-27].



**Цель исследования.** Поиск и изучение новых антигипоксических средств среди из группы производных 5-гидроксиникотиновой кислоты.

**Материалы и методы исследования.** Опыты выполнены на 90 мышах, весом 20-25 г. Исследования проводили в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.). В качестве перспективных химических соединений для поиска лекарственных средств, обладающих антигипоксическим действием в условиях острой гипоксии, было исследовано 13 производных 5-гидроксиникотиновой кислоты под лабораторным шифром ССК (ССК-231, ССК-497, ССК-450, ССК-83, ССК-345, ССК-174, ССК-77, ССК-323, ССК-491, ССК-430, ССК-182, ССК-73, ССК-103).

В качестве препарата референс-препарата был взят антигипоксикант Мексидол. Исследованные химические соединения растворяли в дистиллированной воде и вводили внутривентриально в дозах 10- 100 мкг/кг за 1 ч до воздействия гипоксии. Препарат сравнения Мексидол вводили тем же путем в дозе 85,7 мг/кг [28]. Препарат референс изучались в дозах исходя из максимальной терапевтической дозы препарата, применяемой в клинической практике с последующим межвидовым переносом доз для животных, в частности мышей, крыс и кроликов.

Животным контрольной группы в тот же срок и тем же путем вводили равный объем дистиллированной воды.

В эксперимент для оценки антигипоксической активности на модели острой гипоксии с гиперкапнией (гипоксия гермообъема), отбирались животные низко устойчивые к гипоксии. Выбранные животные делили по группам и помещали в гермокамеру объемом 250 мл.

Острую гипоксию с гиперкапнией (ОГсГк) у мышей вызывали помещением каждого животного в аптечный штанглаз из прозрачного стекла с притертой стеклянной пробкой объемом 250 мл.

**Результаты исследования.** Установлено, что новые соединения производные 5-гидроксиникотиновой кислоты оказывали неоднозначное влияние на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии. Показано, что на модели ОГсГк среди 13 исследованных новых соединений 2 вещества увеличивали, 10 – не изменяли, и 1 уменьшало время жизни мышей. Степень выраженности антигипоксического действия были больше у ССК-77 в дозах 8,8; 17,7; 35,4 и 70,8 (мг/кг) и у ССК-497 в дозах 9,3 18,6 37,2 и 74,4 (мг/кг). Так, при введении ССК-77 в дозах 35,4 и 70,8 мг/кг и ССК-497 в дозах 37,2 и 74,4 мг/кг продолжительность жизни мышей по сравнению с контролем достоверно увеличивалась на 26, 35 и 29, 38 (%) соответственно.

Мексидол в дозе 85,7 мг/кг оказывали положительный эффект на продолжительность жизни мышей, который составил 20 %. Таким образом, в работе исследована антигипоксическая активность 13 новых производных 5-гидроксиникотиновой кислоты при экспериментальной гипоксии.

Изучение и анализ результатов проведенных опытов свидетельствуют о том, что соединения под лабораторным шифром ССК-497 и ССК-77 является эффективными корректорами гипоксических состояний при гипоксии с гиперкапнией.

**Выводы.** Соединения ССК-497 и ССК-77 по степени антигипоксической активности превосходят другие испытанные соединения в группы производных 5-гидроксиникотиновой кислоты. Антигипоксическое действие ССК-497 и ССК-77 превосходило защитные эффекты препарата сравнения Мексидол в дозе 85,7 мг/кг.

## Список литературы

1. Влияние новых антигипоксантов на функцию центральной нервной системы / Н.П. Катунина, Н.Н. Самойлов, В.П. Галенко-Ярошевский, Е.Н. Стратиенко, М.П. Катунин // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2007. – Т. 143, Прил. 3. – С. 127-128.
2. Антигипоксическая активность новых производных 3-оксипиридина / А. И. Курбанов, Н. Н. Самойлова, Е. Н. Станиенко, Н.П. Катунина, П.Д. Шабанов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6, № 1. – С. 1164-1170.
3. Лукьянова, Л. Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии [Текст] / Л. Д. Лукьянова // Фізіологічний журнал. – 2013. – Т. 59, № 6. – С. 141-154.
4. Лукьянова, Л. Д. Закономерности формирования резистентности организма при разных режимах гипоксического прекодиционирования: роль гипоксического периода и реоксигенации [Текст] / Л. Д. Лукьянова, Э. Л. Германова, Р. А. Копаладзе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 4. – С. 380-384.
5. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / Danilenko L.M., Skachilova S.Ya., Nadezhdin S.V., Timokhina A.S., Shcheblykina O.V., Kotelnikova A.S. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 125-132. doi 10.3897/rpharmacology.4.28414
6. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, Л.М. Даниленко, И.В. Цыбульский, В.Ю. Цепелев //Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2009. – № 4. – С. 11-19.
7. Изучение эндотелиопротективного и коронарного действия производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, Л.В. Корокина Л.В., В.Ю. Цепелев, Л.М. Даниленко //Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 4 (109). – С. 104-108.
8. The choice of antimicrobial therapy among physicians in the treatment of gestational pyelonephritis /N.A. Chuhareva, R.A. Bontsevich, K.V. Shchurovskaya, D.S. Denisova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №3. – С. 46-50.
9. The successful clinical case of a severe arterial hypertension management during preconception and pregnancy /R.A. Bontsevich, O.V. Severinova, N.A. Chukhareva, T.S. Filinichenko, A.A. Gavrilova// Indo Am. J. P. Sci. – 2018. – Т. 5, №10. С. 10396-10400. doi.org/10.5281/zenodo.1467395
10. Изучение противоишемической активности в ряду производных 3-(2, 2, 2-триметилгидразиний) пропионата при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.В. Харитоновна, Г.Н. Ключкова, С.Я.Скачилова, О.Г. Кесарев, К.А. Беляев, А.В. Хаванский // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 22-2 (117). – С. 5-8.
11. Изучение механизмов кардиопротективного эффекта 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, М.В. Корокин, О.С. Гудырев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1 (156). – С. 24-26.
12. Покровский, М.В. 3 -(2,2,2-триметилгидразиния) пропионат: роль АТФ-зависимых калиевых каналов в реализации кардиопротективных эффектов / М.В. Покровский, Л.М. Даниленко, И.А. Татаренкова / Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 35-38.
13. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M.

Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. doi 10.3897/rrpharmacology.4.25530

14. Danilenko, L.M. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate: new concept of realization of cardioprotective effect / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т. 5, № 6. – С. 1419-1422.

15. Evaluation of cardioprotective effects of the incritinmimetics exenatide and vildagliptin in the experiment / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, I.A. Tatarenkova, A.V. Khavansky, A.S. Timokhina, A.P. Dovgan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 57-63. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57-63

16. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекондиционировании / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.Е. Королев, В.И. Кочкаров, Т.А. Романова, И.А. Татаренкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22-2 (93). – С. 15-18.

17. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardio-protective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Korokin // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 95-100. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-95-100

18. Фармакологическое прекондиционирование 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионатом, новые пути реализации его противоишемических эффектов / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, К.А. Беляев, К.В. Хаванский // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22-3 (141). – С. 98-102.

19. Изучение противоишемической активности в ряду производных 3-(2, 2, 2-триметилгидразиний) пропионата при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.В. Харитоновна, Г.Н. Клочкова, С.Я. Скачилова, О.Г. Кесарев, К.А. Беляев, А.В. Хаванский // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 22-2 (117). – С. 5-8.

20. Фармакологическое прекондиционирование 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионатом, новые пути реализации его противоишемических эффектов / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, К.А. Беляев, К.В. Хаванский // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22-3 (141). – С. 98-102.

21. Изучение механизмов кардиопротективного эффекта 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, М.В. Корокин, О.С. Гудырев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1 (156). – С. 24-26.

22. Эндотелиопротекторное действие милдроната и его производных при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / Л.М. Даниленко, О.В. Харитоновна, М.В. Покровский, О.А. Старосельцева, С.Я. Скачилова, О.Г. Кесарев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 22-2 (117). – С. 58-62.

23. Покровский, М.В. 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионат: роль АТФ-зависимых калиевых каналов в реализации кардиопротективных эффектов / М.В. Покровский, Л.М. Даниленко, И.А. Татаренкова // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 35-38.

24. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекондиционировании / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский,

А.Е. Королев, В.И. Кочкаров, Т.А. Романова, И.А. Татаренкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22-2 (93). – С. 15-18.

25. Danilenko, L.M. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate: new concept of realization of cardioprotective effect / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т. 5, № 6. – С. 1419-1422.

26. Derivatives of 5-hydroxynicotinic acid: new compounds with cardioprotective action / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, O.G. Kesarev, L.N. Sernov // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. S640-S646. doi: <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v11i03.1472>

27. Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.П. Довгань, П.Д. Колесниченко, А.С. Тимохина, А.С. Котельникова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, №1. – С. 90-96. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-90-96

28. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O.G. Kesarev, L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A S Timokhina, A. V. Khovanskii // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, № 1. – С. 3-9. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-3-9

## **КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ II: ГИПО- И РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫС**

*Демченко С.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Одной из перспективных мишеней для коррекции заболеваний ассоциированных с развитием эндотелиальной дисфункции является эндотелиальная аргиназа, которая конкурирует с NO-синтазой за общий субстрат – L-аргинин [1 - 10]

Аргиназа, фермент цикла синтеза мочевины, обладает высокой активностью, превышая таковую NO-синтазы более чем в 1000 раз. Она представлена в виде двух изоформ: аргиназа I – печеночная форма и аргиназа II – внепеченочная форма, локализующихся чаще в почках, простате, тонкой кишке и эндотелии сосудов [11-13].

В связи с вышеизложенным, актуальным является поиск новых высокоселективных ингибиторов аргиназы II [12,13].

В НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», совместно с ТВЦ «ХимРар» в результате высокоэффективного молекулярного скрининга были отобраны соединения-лидеры обладающие высокой селективностью ингибирования аргиназы II. Одним из наиболее перспективных соединений является L207-0525 [12, 13].

В то же время, эффективность L207-0525 при моделировании гипо- и реперфузионных повреждений изолированного сердца крыс не изучена. Это позволит получить более полную информацию о действии инновационной молекулы молекул на молекулярном [14, 15], тканевом [16], органном [17], системном [18, 19] и организменном [20, 21] уровнях с оценкой их безопасности [22], что являются неотъемлемой частью доклинических исследований.

**Цель.** Изучить кардиопротективные эффекты селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 при моделировании гипо- и реперфузионных повреждений изолированного сердца крыс.

**Материалы и методы** В экспериментах на перфузируемых по Лангендорфу изолированных сердцах крысы моделировали гипо- и реперфузионные повреждения (гипоперфузия 10-кратное уменьшение объема перфузии при нормальном содержании  $Ca^{2+}$  (2,5 ммоль/л) [26]. О повреждающем действии судили по динамике показателей сократимости на 5-й и 20-й минуте гипоперфузии, и на 5-й и 20-й минуте реперфузии регистрировали показатели сократимости миокарда: ЧСС, ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  и число реперфузионных фибрилляций [23],

Селективный ингибитор аргиназы II L207-0525 вводили в перфузионный раствор в разведениях  $1 \cdot 10^{-7}$ ,  $1 \cdot 10^{-6}$  и  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл, перфузию которым начинали за 20 мин до ишемии-реперфузии и продолжали на протяжении всего эксперимента.

**Результаты исследования.** Моделирование гипо- и реперфузии обнаружило, что при уменьшении перфузии в 10 раз (ишемическая гипоперфузия) приводило к выраженному падению ЧСС и показателей сократимости в течение первых 5 минут (Табл. 1.).

Восстановление исходного объема перфузии (реперфузия) сопровождалось развитием реперфузионных аритмий, которые в 3-х случаях из 10-ти приводили к фибрилляциям.

На 5-й минуте реперфузии значения ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  в исследуемых группах оставались ниже исходного уровня. Аналогичная тенденция падения параметров сократимости сохранялась и далее до 20-й мин реперфузии, где значения ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  составили менее половины исходной величины (Табл. 1.).

Добавление в перфузированный раствор селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 в разведениях  $1 \cdot 10^{-7}$ ,  $1 \cdot 10^{-6}$  и  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл в период 20 минут нормоперфузии и 20 минут гипоперфузии не обнаружило статистически достоверных различий в показателях ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  и ЧСС с контрольной группой.

В период реперфузии L207-0525 в разведениях  $1 \cdot 10^{-7}$ ,  $1 \cdot 10^{-6}$  и  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл предотвращали падение показателей сократимости, а на 5-й и 20-й мин в разведении  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл мало отличались от исходных значений величин, тогда как в контроле их падение составило 50% и более (Табл. 1).

Кроме того, в отличие от контроля ни в водном эксперименте не развились фибрилляции, а число реперфузионных аритмий заметно уменьшилось.

**Таблица 1.** Кардиопротекторное действие селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 ( $1 \cdot 10^{-7}$ ,  $1 \cdot 10^{-6}$  и  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл) при гипо- и реперфузии на изолированном сердце крыс (в % от исходного уровня) ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показатели	Группа животных	Исход	Время гипоперфузии		Время реперфузии	
			5 минут	20 минут	5 минут	20 минут
ЧСС, уд. в мин	Контроль	249,3±12,4	-44,6±3,2	-48,3±4,7	-3,1±4,5	-5,1±6,3
	L207-0525 $1 \cdot 10^{-7}$	245,1±9,8	-46,1±6,9	-53,4±6,1	-5,4±7,1	-5,7±13,0
	L207-0525 $1 \cdot 10^{-6}$	249,0±8,3	-55,7±7,5	-59,6±9,2	-7,5±12,0	-7,3±15,1
	L207-0525 $1 \cdot 10^{-5}$	251,2±7,7	-46,9±8,4	-61,0±9,9	-8,5±12,9	-6,9±12,9
ЛЖД, мм рт. ст.	Контроль	121,7±9,1	-81,4±8,1	-89,3±9,0	-19,4±9,5	-55,0±7,9
	L207-0525 $1 \cdot 10^{-7}$	114,1±10,5	-76,9±9,4	-83,0±9,7	-5,0±3,4*	-27,1±6,8*
	L207-0525 $1 \cdot 10^{-6}$	102,0±7,1	-48,9±3,4*	-85,4±7,9	-3,4±2,1*	-20,4±7,0*
	L207-0525 $1 \cdot 10^{-5}$	104,0±11,1	-66,0±7,7	-79,2±8,5	-5,1±3,2*	-14,8±6,2*

Показатели	Группа животных	Исход	Время гипоперфузии		Время реперфузии	
			5 минут	20 минут	5 минут	20 минут
+ dp/dt <sub>max</sub> , мм рт. ст.	Контроль	2513±216	-86,7±2,5	-78,8±4,5	-41,8±4,1	-65,0±1,3
	L207-0525 1.10 <sup>-7</sup>	2423±217	-77,6±2,0	-77,8±5,1	-10,2±7,8	-25,7±9,4*
	L207-0525 1.10 <sup>-6</sup>	2662,1±213	-74,8±3,1	-83,5±7,5	-9,5±4,1*	-20,9±8,7*
	L207-0525 1.10 <sup>-5</sup>	2764,3±217	-78,0±3,7	-83,5±8,3	-7,3±3,1*	-13,7±7,1*
- dp/dt <sub>max</sub> , мм рт. ст.	Контроль	1578±111	-80,1±6,0	-84,8±10,2	-41,6±3,4	-65,1±11,3
	L207-0525 1.10 <sup>-7</sup>	1615±132	-78,5±1,8	-82,5±4,7	-25,8±4,1*	-28,1±5,3*
	L207-0525 1.10 <sup>-6</sup>	1683±126	-72,1±3,1	-74,3±7,1	-18,2±3,5*	-19,0±7,3*
	L207-0525 1.10 <sup>-5</sup>	1675±131	-63,3±3,8	-76,5±8,3	-12,0±3,3*	-12,4±7,0*

**Примечания:** ЛЖД – левожелудочковое давление (мм.рт.ст); +dp/dt<sub>max</sub> максимальная скорость сокращения (мм рт.ст./сек); -dp/dt<sub>max</sub> максимальная скорость расслабления (мм рт.ст./сек); ЧСС – частота сердечных сокращений (уд./мин). \* – p<0,05 в сравнении с группой контроля.

**Выводы.** Таким образом, введение селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 (1.10<sup>-7</sup>, 1.10<sup>-6</sup> и 1.10<sup>-5</sup> г/мл) в перфузионный раствор при гипо- и реперфузии на изолированном сердце крыс обеспечила достоверное повышение толерантности сердца к негативному воздействию ишемии и последующей реперфузии.

#### Список литературы

1. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35.

2. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.В. Артюшкова, М.В. Корокин, К.Е. Бобраков // К убанский научный медицинский вестник. – 2008. – №3-4 (102-103). – С. 73-78.

3. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте / Е.В. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2010. – №3. – С. 5-10.

4. Экспериментальное изучение кардиопротекторного и эндотелиопротекторного действия макролидов и азалидов / Е.С. Черноморцева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова, В.В. Гуреев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, №2. – С. 29-31.

5. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 16-19.

6. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / M.V. Pokrovskii, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya, E.B. Artyushkova, E.N. Pashin, L.M. Danilenko, M.V. Korokin, A.S. Belous, L.V. Korokina, V.A. Malykhin, Ya.I. Zaloznykh, M.S. Brusnik, E.S. Zhavbert // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2009. – Т. 148, №3. – С. 514-517.

7. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, В.И. Кочкаров,

Л.М. Даниленко, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, №2. – С. 14-16.

8. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension / L.V. Korokina, N.I. Zhernakova, M.V. Korokin, O.N. Pokopejko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 59-76. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27732>

9. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскуракова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, Л.В. Корокина, В.А. Рагулина, О.С. Гудырев, О.В. Левашова, А.Е. Королев, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская, Е.Г. Терехова, А.В. Бабко, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, В.Н. Сорокопудов, И.М. Колесник и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С. 16-20.

10. Фармакологическая коррекция L-аргинином "ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскуракова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – №1(115). – С. 85-92.

11. Arginase inhibitor in the pharmacological correction of endothelial dysfunction Pokrovskiy M.V., Pokrovskaya T.G., Kochkarov V.I., Korokin M.V., Gureev V.V., Gudyrev O.S., Tsepeleva S.A., Konovalova E.A., Korokina L.V., Dudina E.N., Babko A.V., Terehova E.G. International Journal of Hypertension. 2011. Т. 2011. С. 515047.

12. Yakushev V.I., Filippenko N.G., Kizilova I.V., Korokin M.V., Beskhmel'nitsyna E.A., Litvinova A.S. Studying dosedependent endothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteineinduced endothelial dysfunction. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016. Vol. 2, №1 (2): 42-45.

13. Yakushev V.I., Pokrovskii M.V. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. Vol. 2, №3 (2016): 28-45.

14. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V.A. Kalmykov, P.A. Kusov, M.I. Yablonskaia, E.N. Korshunov, D.S. Korshunova, M.V. Kubekina, Y.Y. Silaeva, A.V. Deykin, N.E. Lukyanov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 97- 104. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.32209>

15. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-il-propyl)-1 H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) / S.K Bogus, P.A. Galenko-Yaroshevsky, K.F. Suzdalev, G.V. Sukoyan, V.G. Abushkevich // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 133-150. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28592>

16. Pleyotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13.

17. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков, О.С. Гудырев, В.В. Гуреев, Т.А. Денисюк, Л.В. Корокина, Л.М. Даниленко, В.А. Рагулина, Е.А. Коновалова, А.С. Белоус // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, №8. – С. 173-175.

18. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2007. – №3. – С. 17-20.

19. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином при ишемии конечности pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia / И.М. Колесник, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, О.С. Гудырев, Л.М. Даниленко, М.В. Корокин, С.А. Алехин, А.П. Григоренко, О.А. Старосельцева, И.Н. Должикова, О.И. Братчиков, О.В. Молчанова, Д.А. Ефременкова, О.С. Полянская, В.А. Филимонов // Биомедицина. – 2011. – №4. – С. 90-92.

20. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresyphkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №(2). – С. 11-18. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.4.27221>

21. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.4.26519>

22. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124.

23. Исследование кардиопротективного действия моксонидина и доксазозина на модели изолированного сердца крыс / М. В. Покровский, М.С. Брусник, Е. А. Зубарев, Татаренкова И.А. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2001. – № 3. – С. 32-37.

## **КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ II: ДОКСОРУБИЦИНОВАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Демченко С.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Эндотелиальная дисфункция и ее фармакологическая коррекция являются предметом исследований многих лабораторий. При этом, одной из перспективных мишеней является эндотелиальная аргиназа, которая конкурирует с NO-синтазой за общий субстрат – L-аргинин [1-10]

Аргиназа, фермент цикла синтеза мочевины, обладает высокой активностью, превышая таковую NO-синтазы более чем в 1000 раз. Она представлена в виде двух изоформ: аргиназа I – печеночная форма и аргиназа II – внепеченочная форма, локализующихся чаще в почках, простате, тонкой кишке и эндотелии сосудов [11-13].

В связи с вышеизложенным, актуальным является поиск новых высокоселективных ингибиторов аргиназы II [12, 13].

В НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», совместно с ТВЦ «ХимРар» в результате высокoeffективного молекулярного скрининга были отобраны соединения-лидеры обладающие высокой селективностью ингибирования аргиназы II. Одним из наиболее перспективных соединений является L207-0525 [12, 13].

В то же время, эффективность L207-0525 при моделировании доксорубициновой миокардиопатии не изучена. Это позволит получить более полную информацию о действии инновационной молекулы молекул на молекулярном [14, 15], тканевом [16],



органном [17], системном [18, 19] и организменном [20, 21] уровнях с оценкой их безопасности [22], что являются неотъемлемой частью доклинических исследований.

**Цель.** Изучить кардиопротективные эффекты селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 при моделировании доксорубициновой кардиомиопатии у крыс.

**Материалы и методы** Моделирование доксорубициновой кардиомиопатии (ДОХ) проводили путем внутрибрюшинного введения доксорубицина в кумулятивной дозе 20 мг/кг, однократно, в течение 2-х дней. Через 48 часов сердца извлекали у животных под золотиловым наркозом (30 мг/кг) и помещали в «ледяной» (2–4°C) раствор Кребса-Хензеляйта. Сократительную функцию сердца регистрировали с помощью введенного в полость левого желудочка латексного баллончика, соединенного с датчиком давления, встроенного в аппарат для физиологических исследований MP150 компании «BiotacSystems, Inc» (California, USA) и оригинальной прикладной программы AcqKnowledge компании «BiotacSystems, Inc» (California, USA). Для определения динамики диастолического напряжения сердца использовали прием увеличение частоты до 480 уд./мин, для чего сердце подвергалось стимуляции электрическими импульсами с помощью прибора STM 200-1 компании «BiotacSystems, Inc» (California, USA) в течение 15 секунд. В качестве дополнительного критерия оценки кардиопротекторного действия фармакологических средств использовали коэффициент диастолической дисфункции  $S_{TTI}$ , отражающий – площадь под кривой подъема конечно-диастолического давления [23].

Маркеры биохимического повреждения КФК-МВ, и уровень первичных продуктов перекисного окисления липидов МДА, ДК у субстанций-лидеров оценивали общепринятыми методами. Измерение диаметра кардиомиоцитов проводили через 14 дней от начала эксперимента.

Селективный ингибитор аргиназы II L207-0525 вводили в дозе 1, 3 и 10 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки за 30 минут перед моделированием ДОХ.

**Результаты исследования.** При оценке результатов экспериментов в контрольной группе на фоне кардиотоксического влияния доксорубицина (20 мг/кг) у всех сердец было отмечено снижение ЛЖД. В условиях доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии функциональная проба высокочастотной стимуляцией в группе контроля характеризовалась повышением коэффициент диастолической дисфункции  $S_{TTI}$  до значений  $8,3 \pm 0,3$  усл.ед по сравнению с интактными животными  $1,4 \pm 0,1$  усл.ед., т. е. увеличился в 8 раз. Способность доксорубицина приводить к повреждению миокарда подтверждалась результатами биохимических маркеров: креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и продуктов перекисного окисления липидов: малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в миокарде.

При оценке морфометрических показателей в сердцах животных контрольной группы были обнаружены гипертрофия кардиомиоцитов левого желудочка и увеличение размеров ядер по сравнению с интактными животными  $17,3 \pm 2,4$  мкм, контроль и  $8,1 \pm 1,3$  мкм интактная группа.

При изучении кардиопротекторной активности селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 в диапазоне доз 1, 3 и 10 мг/кг обнаружено достоверное снижение коэффициента диастолической дисфункции  $S_{TTI}$  до  $3,9 \pm 0,5$ ,  $4,8 \pm 0,4$ , и  $6,5 \pm 0,7$  усл.ед. соответственно, по сравнению с группой контроля  $8,3 \pm 1,3$  усл.ед., что характеризует их кардиопротективное действие на модели доксорубициновой кардиомиопатии (табл. 1).

**Выводы.** Селективный ингибитор аргиназы II L207-0525 проявляет дозозависимое кардиопротективное действие при моделировании доксорубициновой кардиомиопатии у крыс в дозах 1, 3 и 10 мг/кг.

**Таблица 1.** Влияние селективного ингибитора аргиназы II на функциональные и биохимические показатели на фоне доксорубициновой (20 мг/кг однократно каждые 24 часа) кардиомиопатии ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Экспериментальная группа	$S_{\text{ИТТ}}$ (усл.ед.)	КФК-МВ (МЕ/л)	МДА (нмоль/г ткани)	ДК ( $\Delta E_{232}$ /г ткани)
Интактные животные	$1,4 \pm 0,1^*$	$98,0 \pm 6,8^*$	$1,8 \pm 0,1^*$	$0,42 \pm 0,01^*$
Доксорубин (20 мг/кг) (ДОХ) контроль	$8,3 \pm 1,3^{**}$	$740,0 \pm 66,6^{**}$	$3,3 \pm 0,2^{**}$	$0,56 \pm 0,03^{**}$
ДОХ+L207-0525 1 мг/кг	$3,9 \pm 0,5^*$	$236,2 \pm 29,3^*$	$2,4 \pm 0,3^*$	$0,50 \pm 0,02^*$
ДОХ+L207-0525 3 мг/кг	$4,8 \pm 0,4^*$	$305,3 \pm 10,7^*$	$2,0 \pm 0,1^*$	$0,48 \pm 0,01^*$
ДОХ + L207-0525 10 мг/кг	$6,5 \pm 0,7^{**}$	$510,1 \pm 13,4^{**}$	$1,8 \pm 0,2^{**}$	$0,44 \pm 0,03^{**}$

**Примечания:**  $S_{\text{ИТТ}}$  - дефект диастолы, КФК-МВ - креатинфосфокиназа, МДА - малоновый диальдегид, ДК - диеновые конъюгаты, ДОХ-доксорубин; \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных.

### Список литературы

1. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35.
2. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.В. Артюшкова, М.В. Корокин, К.Е. Бобраков // К убанский научный медицинский вестник. – 2008. – №3-4 (102-103). – С. 73-78.
3. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте / Е.В. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2010. – №3. – С. 5-10.
4. Экспериментальное изучение кардиопротекторного и эндотелиопротекторного действия макролидов и азалидов / Е.С. Черноморцева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова, В.В. Гуреев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, №2. – С. 29-31.
5. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 16-19.
6. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / M.V. Pokrovskii, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya, E.V. Artyushkova, E.N. Pashin, L.M. Danilenko, M.V. Korokin, A.S. Belous, L.V. Korokina, V.A. Malykhin, Ya.I. Zaloznykh, M.S. Brusnik, E.S. Zhavbert // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2009. – Т. 148, №3. – С. 514-517.
7. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскуракова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, В.И. Кочкаров, Л.М. Даниленко, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, №2. – С. 14-16.

8. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension / L.V. Korokina, N.I. Zhernakova, M.V. Korokin, O.N. Pokopejko // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 59-76. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27732>

9. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, Л.В. Корокина, В.А. Рагулина, О.С. Гудырев, О.В. Левашова, А.Е. Королев, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская, Е.Г. Терехова, А.В. Бабко, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, В.Н. Сорокопудов, И.М. Колесник и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – №2. – С. 16-20.

10. Фармакологическая коррекция L-аргинином "ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2010. – №1(115). – С. 85-92.

11. Arginase inhibitor in the pharmacological correction of endothelial dysfunction Pokrovskiy M.V., Pokrovskaya T.G., Kochkarov V.I., Korokin M.V., Gureev V.V., Gudyrev O.S., Tsepeleva S.A., Konovalova E.A., Korokina L.V., Dudina E.N., Babko A.V., Terehova E.G. *International Journal of Hypertension*. 2011. Т. 2011. С. 515047.

12. Yakushev V.I., Filippenko N.G., Kizilova I.V., Korokin M.V., Beskhmel'nitsyna E.A., Litvinova A.S. Studying dosedependent endothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteineinduced endothelial dysfunction. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016. Vol. 2, №1 (2): 42-45.

13. Yakushev V.I., Pokrovskii M.V. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. Vol. 2, №3 (2016): 28-45.

14. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V.A. Kalmykov, P.A. Kusov, M.I. Yablonskaia, E.N. Korshunov, D.S. Korshunova, M.V. Kubekina, Y.Y. Silaeva, A.V. Deykin, N.E. Lukyanov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 97- 104. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.32209>

15. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-il-propyl)-1 H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) / S.K Bogus, P.A. Galenko-Yaroshevsky, K.F. Suzdalev, G.V. Sukoyan, V.G. Abushkevich // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 133-150. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28592>

16. Pleyotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13.

17. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков, О.С. Гудырев, В.В. Гуреев, Т.А. Денисюк, Л.В. Корокина, Л.М. Даниленко, В.А. Рагулина, Е.А. Коновалова, А.С. Белоус // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2011. – Т. 152, №8. – С. 173-175.

18. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2007. – №3. – С. 17-20.

19. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином при ишемии конечности pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia / И.М.

Колесник, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, О.С. Гудырев, Л.М. Даниленко, М.В. Корокин, С.А. Алехин, А.П. Григоренко, О.А. Старосельцева, И.Н. Должикова, О.И. Братчиков, О.В. Молчанова, Д.А. Ефременкова, О.С. Полянская, В.А. Филимонов // Биомедицина. – 2011. – №4. – С. 90-92.

20. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresyphkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №(2). – С. 11-18. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27221>

21. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>

22. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124.

23. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25530>

## **КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ II ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ КОРОНАРООККЛЮЗИОННОГО ИНФАРКАТА МИОКАРДА У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Демченко С.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** «Разрыв eNOS» представляет собой переключение ферментной активности eNOS на выработку супероксида, а не окиси азота. Ферменты аргиназа и NO-синтаза конкурируют между собой за общий субстрат – L-аргинин [1-10]

Аргиназа, фермент цикла синтеза мочевины, обладает высокой активностью, превышая таковую NO-синтазы более чем в 1000 раз. Она представлена в виде двух изоформ: аргиназа I – печеночная форма и аргиназа II – внепеченочная форма, локализующихся чаще в почках, простате, тонкой кишке и эндотелии сосудов [11-13].

В связи с вышеизложенным, актуальным является поиск новых высокоселективных ингибиторов аргиназы II [12, 13].

В НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», совместно с ТВЦ «ХимРар» в результате высокоэффективного молекулярного скрининга были отобраны соединения-лидеры обладающие высокой селективностью ингибирования аргиназы II. Одним из наиболее перспективных соединений является L207-0525 [12, 13].

В то же время, эффективность L207-0525 при моделировании коронароокклюзионного инфаркта у крыс не изучена. Это позволит получить более полную информацию о действии инновационной молекулы молекул на молекулярном [14, 15], тканевом [16], органном [17], системном [18, 19] и организменном [20-22] уровнях с оценкой их безопасности [23], что является неотъемлемой частью доклинических исследований.

**Цель.** Изучить кардиопротективные эффекты селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда у крыс.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на белых крысах-самцах линии Wistar 190220 г. Препараты крысам вводили внутрибрюшинно 1 раз в сутки. Первое введение осуществлялась за 30 минут перед моделированием ИМ. ИМ воспроизводится на наркотизированных животных путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии на уровне нижнего края ушка левого предсердия. С последующим послойным ушиванием раны и регистрацией ЭКГ во II стандартном отведении в течение 20 минут.

ИМ воспроизводился на наркотизированных животных путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии на уровне нижнего края ушка левого предсердия, рану послойно ушивали.

На 4-е сутки животное забивали, сердце извлекали, делали поперечные срезы через каждые 4-6 мм и инкубировали в 1% растворе трифенилтетразолия синего в фосфатном буфере с рН=7,4 на 15 мин при 37°C. Метод позволяет четко визуализировать зону некроза (не окрашена) для дальнейшей оценки.

Количественный анализ и подсчет площади некротизированной ткани осуществляли посредством графического редактора Adobe Photoshop CS5. Размеры зоны некроза рассчитывают, основываясь на процентном отношении площади неокрашенной ткани к общей площади миокарда [24].

Селективный ингибитор аргиназы II L207-0525 вводили в дозе 1, 3 и 10 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки за 30 минут перед моделированием ИМ. Препарат сравнения аторвастатин в дозах 1, 2, 3 и 4 мг/кг вводили аналогично. Для анализа участия К<sup>+</sup>-АТФ-азных каналов и iNOS в реализации протективных эффектов фармакологических препаратов использовали глибенкламид 5 мг/кг и амингуанидин 50 мг/кг

**Результаты исследования.** Наложение лигатуры на нисходящую ветвь левой коронарной артерии у крыс в группе контрольных животных приводило к развитию некроза миокарда, размер которого составил 12,71±0,59% от всего миокарда (Табл. 1.).

Применение селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 и аторвастатина, оказывало дозозависимое кардиопротективное действие. При этом, исследуемые препараты оказались приблизительно равноэффективны (Табл. 1.).

Блокада К<sup>+</sup>-АТФ-азных каналов глибенкламидом (5 мг/кг) не влияла, а использование амингуанидина (40 мг/кг) для блокады iNOS полностью снимало кардиопротективное действие исследуемых препаратов. Это указывает на участие в механизме реализации фармакологического эффекта селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 «второго окна» прекондиционирования (блокада iNOS амингуанидином 400 мг/кг).

**Выводы.** Селективный ингибитор аргиназы II L207-0525 проявляет дозозависимое кардиопротективное действие при моделировании коронаро-окклюзионного инфаркта у крыс в дозах 1, 3 и 10 мг/кг. В реализации кардиопротективных эффектов существенное значение имеют механизм «второго окна» фармакологического прекондиционирования так как кардиопротекторный эффект снимается при блокаде iNOS амингуанидином.

**Таблица 1.** Влияние селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 на фоне глибенкламида и амингуанидина и ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина на площадь зоны некроза при моделировании коронаро-окклюзионного инфаркта у крыс (M±m; n=10).

№ п.п.	Экспериментальная группа	Размер зоны некроза, %
1.	Контроль (ИМ)	12,71±0,59
2.	ИМ + L207-0525 1 мг/кг	11,00±0,35*
	ИМ + L207-0525 3 мг/кг	10,19±0,29*
	ИМ + L207-0525 10 мг/кг	9,73±0,31*

№ п.п.	Экспериментальная группа	Размер зоны некроза, %
3.	ИМ + аторвастатин 1,1 мг/кг	11,03±0,30*
	ИМ + аторвастатин 2,2 мг/кг	10,10±0,47*
	ИМ + аторвастатин 4,3 мг/кг	9,53±0,30*
4.	ИМ + L207-0525 1 мг/кг + глибенкламид 5 мг/кг	10,96±0,36*
	ИМ + L207-0525 3 мг/кг + глибенкламид 5 мг/кг	10,20±0,35*
	ИМ + L207-0525 10 мг/кг + глибенкламид 5 мг/кг	9,73±0,35*
5.	ИМ + L207-0525 1 мг/кг + аминогуанидин 50 мг/кг	12,52±0,34
	ИМ + L207-0525 3 мг/кг + аминогуанидин 50 мг/кг	11,9±0,37
	ИМ + L207-0525 10 мг/кг + аминогуанидин 50 мг/кг	12,0±0,43

**Примечание:** \* -  $p \leq 0,05$  в сравнении с контролем; здесь и везде далее ИМ – инфаркт миокарда.

### Список литературы

1. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35.

2. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.В. Артюшкова, М.В. Корокин, К.Е. Бобраков // Курский научный медицинский вестник. – 2008. – №3-4 (102-103). – С. 73-78.

3. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазида при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте / Е.В. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2010. – №3. – С. 5-10.

4. Экспериментальное изучение кардиопротекторного и эндотелиопротекторного действия макролидов и азалидов / Е.С. Черноморцева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова, В.В. Гуреев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, №2. – С. 29-31.

5. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 16-19.

6. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / M.V. Pokrovskii, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya, E.B. Artyushkova, E.N. Pashin, L.M. Danilenko, M.V. Korokin, A.S. Belous, L.V. Korokina, V.A. Malykhin, Ya.I. Zaloznykh, M.S. Brusnik, E.S. Zhavbert // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2009. – Т. 148, №3. – С. 514-517.

7. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсуку, Е.В. Проскуракова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, В.И. Кочкаров, Л.М. Даниленко, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, №2. – С. 14-16.

8. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension / L.V. Korokina, N.I. Zhernakova, M.V. Korokin, O.N. Pokopejko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 59-76. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27732>

9. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, Л.В. Корокина, В.А. Рагулина, О.С. Гудырев, О.В. Левашова, А.Е. Королев, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская, Е.Г. Терехова, А.В. Бабко, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, В.Н. Сорокопудов, И.М. Колесник и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – №2. – С. 16-20.
10. Фармакологическая коррекция L-аргинином "ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2010. – №1(115). – С. 85-92.
11. Arginase inhibitor in the pharmacological correction of endothelial dysfunction Pokrovskiy M.V., Pokrovskaya T.G., Kochkarov V.I., Korokin M.V., Gureev V.V., Gudyrev O.S., Tsepeleva S.A., Konovalova E.A., Korokina L.V., Dudina E.N., Babko A.V., Terehova E.G. *International Journal of Hypertension*. 2011. T. 2011. C. 515047.
12. Yakushev V.I., Filippenko N.G., Kizilova I.V., Korokin M.V., Beskhnelnitsyna E.A., Litvinova A.S. Studying dosedependent endothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteineinduced endothelial dysfunction. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016. Vol. 2, №1 (2): 42-45.
13. Yakushev V.I., Pokrovskii M.V. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. Vol. 2, №3 (2016): 28-45.
14. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V.A. Kalmykov, P.A. Kusov, M.I. Yablonskaia, E.N. Korshunov, D.S. Korshunova, M.V. Kubekina, Y.Y. Silaeva, A.V. Deykin, N.E. Lukyanov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 97- 104. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.32209>
15. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-il-propyl)-1 H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) / S.K Bogus, P.A. Galenko-Yaroshevsky, K.F. Suzdalev, G.V. Sukoyan, V.G. Abushkevich // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 133-150. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28592>
16. Pleyotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13.
17. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков, О.С. Гудырев, В.В. Гуреев, Т.А. Денисюк, Л.В. Корокина, Л.М. Даниленко, В.А. Рагулина, Е.А. Коновалова, А.С. Белоус // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2011. – Т. 152, №8. – С. 173-175.
18. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2007. – №3. – С. 17-20.
19. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином при ишемии конечности pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia / И.М. Колесник, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, О.С. Гудырев, Л.М. Даниленко, М.В. Корокин, С.А. Алехин, А.П. Григоренко, О.А. Старосельцева, И.Н. Должикова, О.И.

Братчиков, О.В. Молчанова, Д.А. Ефременкова, О.С. Полянская, В.А. Филимонов // Биомедицина. – 2011. – №4. – С. 90-92.

20. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresyphkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №(2). – С. 11-18. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27221>

21. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>

22. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25530>

23. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124.

24. Эффективность отечественного миокардиального цитопротектора и его фармакодинамика при острой ишемии миокарда: клинические результаты и экспериментальные модели / В.П.Михин, М.В.Покровский., В.В.Гуреев., О.А.Чернова, Ю.В.Алименко, Е.Н.Богословская //Российский кардиологический журнал. - 2011. - Т. 16, №2. - С. 37-42.

## **ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ 2 НА РАЗВИТИЕ МОНОКРОТАЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

*Демченко С.А.<sup>1</sup>, Загребельная А.В.<sup>1</sup>, Коклин И.С.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Аргиназа, фермент цикла синтеза мочевины, обладает высокой активностью, превышая таковую NO-синтазы более чем в 1000 раз. Она представлена в виде двух изоформ: аргиназа I – печеночная форма и аргиназа II – внепеченочная форма, локализующихся чаще в почках, простате, тонкой кишке и эндотелии сосудов.

В связи с вышеизложенным, актуальным является поиск новых высокоселективных ингибиторов аргиназы II.

В НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», совместно с ТВЦ «ХимРар» в результате высокоэффективного молекулярного скрининга были отобраны соединения-лидеры обладающие высокой селективностью ингибирования аргиназы II. Одним из наиболее перспективных соединений является L207-0525.

Исследование инновационных препаратов на молекулярном [1-3], тканевом [4], органном [5], системном [6, 7] и организменном [8-11] уровнях с оценкой их безопасности [16-18], являются неотъемлемой частью доклинических исследований [12-15]. При этом, особую актуальность приобретают исследования направленные на конкретные фармакологические мишени [19, 20].

Одной из наиболее распространенных моделей ЛГ является монокроталиновая модель легочной гипертензии. Монокроталин (МКТ) макроциклический пирролизидиновый алкалоид, экстрагированный из *Crotalaria spectabilis*



**Цель.** Изучить протективные эффекты селективного ингибитора аргиназы 2 L207-0525 при монокроталиновой модели легочной гипертензии у крыс.

**Материалы и методы.** Исследование участвовали 5 групп животных: 1-я животным вводился монокроталин 60 мг/кг (МКТ). 2-я группа интактных - животные в течение 4-х недель находятся в виварии - возрастной контроль. 3-я и 4-я группы животных получавшие L207-0525 1 и 3 мг/кг и 5-я группа - тадалафил 10 мг/кг. В каждой группе использовалось по 10 животных.

Через четыре недели животных брали в эксперимент, в ходе которого животных катетеризировали в бедренную вену и артерию и правый желудочек сердца для измерения: системного артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), давления в правом желудочке сердца (ПСД). Измерения проводили непрерывно посредством аппаратно-программного комплекса "Віорас" и компьютерной программы "AcqKnowledge".

После физиологического эксперимента производили взвешивание правого отдела сердца животных, как показатель развития гипертрофии. Кроме того, были сделаны гистологические препараты сосудов легких.

В качестве параметров, отражающих развитие легочной гипертензии использованы:

- систолическое давление в правом желудочке (мм. рт. ст);
- индекс Фултона – весовое отношение массы правого желудочка/левого желудочка и перегородки (%);
- индекс RV/BW (мг/г);
- индекс толщины стенки легочной артерии (%).

**Результаты исследования.** Влияние селективного ингибитора аргиназы 2 и тадалафила на развитие легочной гипертензии представлено в таблице 1.

Обнаружено, что L207-0525 в дозах 1 и 3 мг/кг и тадалафил 10 мг/кг предупреждали развитие легочной гипертензии, что выражалось в предотвращении увеличения систолического давления в правом желудочке, индексов Фултона, RV/BW и WT. Наибольшую активность проявил L207-0525 в дозе 3 мг/кг.

**Таблица 1.** Влияние селективного ингибитора аргиназы 2 L207-0525 и тадалафила на развитие монокроталин-индуцированной легочной гипертензии (M±m; n=10).

N п/п	Экспериментальная серия	RVSP	Индекс Фултона	Индекс RV/BW	Индекс WT
1.	Интактные животные	23,0±1,2	23,5±1,2	0,6±0,02	0,18±0,01
2.	Монокроталин 60 мг/кг (МКТ)	41,3±2,3*	32,1±1,3*	0,8±0,02*	0,23±0,01*
3.	МКТ + L207-0525 1 мг/кг	36,4±1,9*	29,1±1,2*	0,7±0,02*	0,22±0,01*
4.	МКТ + L207-0525 3 мг/кг	27,1±1,8#	24,5±1,1#	0,6±0,02#	0,19±0,01#
5.	МКТ + Тадалафил 10 мг/кг	32,5±2,1#	25,4±1,5#	0,7±0,02#	0,20±0,01#

**Примечание:** RVSP - систолическое давление в правом желудочке (мм. рт. ст); индекс Фултона – весовое отношение массы правого желудочка / левого желудочка и перегородки (%); индекс RV/BW (мг/г); индекс WT - толщины стенок легочной артерии (%). \* p<0,005 по сравнению с контролем; # p<0,005 по сравнению с МКТ

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о дозозависимой протективной активности селективного ингибитора аргиназы 2 L207-0525 в отношении развития монокроталиновой легочной гипертензии

## Список литературы

1. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V.A. Kalmykov, P.A. Kusov, M.I. Yablonskaia, E.N. Korshunov, D.S. Korshunova, M.V. Kubekina, Y.Y. Silaeva, A.V. Deykin, N.E. Lukyanov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 97-104. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.32209>
2. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1 H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) / S.K. Bogus, P.A. Galenko-Yaroshevsky, K.F. Suzdalev, G.V. Sukoyan, V.G. Abushkevich // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 133-150. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28592>
3. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124.
4. Pleiotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13.
5. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков, О.С. Гудырев, В.В. Гуреев, Т.А. Денисюк, Л.В. Корокина, Л.М. Даниленко, В.А. Рагулина, Е.А. Коновалова, А.С. Белоус // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2011. – Т. 152, №8. – С. 173-175.
6. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35.
7. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2007. – №3. – С. 17-20.
8. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.В. Артюшкова, М.В. Корокин, К.Е. Бобраков // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2008. – №3-4 (102-103). – С. 73-78.
9. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазида при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте / Е.В. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2010. – №3. – С. 5-10.
10. Экспериментальное изучение кардиопротекторного и эндотелиопротекторного действия макролидов и азалидов / Е.С. Черноморцева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова, В.В. Гуреев // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2009. – Т. 72, №2. – С. 29-31.
11. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 16-19.

12. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / M.V. Pokrovskii, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya, E.B. Artyushkova, E.N. Pashin, L.M. Danilenko, M.V. Korokin, A.S. Belous, L.V. Korokina, V.A. Malykhin, Ya.I. Zaloznykh, M.S. Brusnik, E.S. Zhavbert // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2009. – Т. 148, №3. – С. 514-517.

13. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, В.И. Кочкаров, Л.М. Даниленко, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2012. – Т. 75, №2. – С. 14-16.

14. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином при ишемии конечности pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia / И.М. Колесник, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, О.С. Гудырев, Л.М. Даниленко, М.В. Корокин, С.А. Алехин, А.П. Григоренко, О.А. Старосельцева, И.Н. Должикова, О.И. Братчиков, О.В. Молчанова, Д.А. Ефременкова, О.С. Полянская, В.А. Филимонов // *Биомедицина*. – 2011. – №4. – С. 90-92.

15. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension / L.V. Korokina, N.I. Zhernakova, M.V. Korokin, O.N. Pokopejko // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 59-76. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27732>

16. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresyphkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №(2). – С. 11-18. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27221>

17. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>

18. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25530>

19. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, Л.В. Корокина, В.А. Рагулина, О.С. Гудырев, О.В. Левашова, А.Е. Королев, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская, Е.Г. Терехова, А.В. Бабко, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, В.Н. Сорокопудов, И.М. Колесник и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – №2. – С. 16-20.

20. Фармакологическая коррекция L-аргином "ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2010. – №1(115). – С. 85-92.

21. Mechanisms and pathology of monocrotaline pulmonary toxicity / D.W.Wilson, Y.J.Segall, L.C.Pan, M.W.Lame // *Critical. Rev. Toxicol.* 1992. V. 22. P. 307-325.

## ПРОИЗВОДНЫЕ 5-ГИДРОКСИНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ В КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Дудинских А.Ю.<sup>1</sup>, Коклин И.С.<sup>1</sup>, Котельникова А.С.<sup>1</sup>, Даниленко А.П.<sup>1</sup>, Тимохина А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Функция эндотелия реализуется посредством синтеза активных соединений, обладающих вазодилатирующим, антитромботическим (экспрессия тромбомодулина и гепариноподобных сульфатированных гликозаминогликанов, продукция оксида азота (NO), простаглицлина и тканевого активатора плазминогена), противовоспалительным действием (подавление экспрессии молекул клеточной адгезии), а также регулирующих рост гладкомышечных клеток (секреция эндотелиального фактора роста и гепариноподобных ингибиторов роста). Иницирующую роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции отводят активации свободнорадикальных процессов.

В связи с этим представляется целесообразным поиск и изучение соединений, обладающих высокой кардиопротекторной [1-5] и эндотелиопротекторной [6-9] активностью среди различных фармакологических групп перспективных, в том числе среди производных оксипиридина [10-12], 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата [13-19] и 5-гидроксиникотиновой кислоты [20-21].

**Цель исследования.** изучить защитное действие производных 5-гидроксиникотиновой кислоты при моделировании L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

**Материалы и методы исследования.** Моделирование L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота проводили путем введения L-NAME, ежедневно в течение 7 дней один раз в сутки, внутрибрюшинно, в дозе 25 мг/кг. После чего животных брали в эксперимент с проведением сосудистых и нагрузочных проб. Для количественной оценки эндотелиальной дисфункции рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД), а также оценивали значения биохимических маркеров (Total NO и экспрессия eNOS) [22].

**Результаты исследования.** Согласно протоколу, исследование проводили на 5 группах (n=10) самцов белых крыс линии Wistar массой 250-300 г. В сериях экспериментов были следующие группы:

- группа контроля, которой в течение 7 дней вводили L-NAME в дозе 25 мг/кг;
- группа интактных животных, которой ежедневно, однократно, в течение 7 дней внутрижелудочно вводили 1% крахмальный раствор в дозе 10 мл/кг;
- группа, получающая ССК-77 в дозе 35,4 мг/кг в течение 7 дней на фоне L-NAME;
- группа, получающая ССК-497 в дозе 37,2 мг/кг в течение 7 дней на фоне L-NAME;
- группа, получающая Мексидол в дозе 85,7 мг/кг внутрибрюшинно, однократно, в течение 7 дней на фоне L-NAME [22].

На восьмые сутки животных выводили из эксперимента.

Ингибиторы аргиназы II умеренно снижали артериальное давление (АД) и КЭД. Наибольшую активность показали соединения L207-0525, L327-0346 в дозе 1 мг/кг, где значения КЭД составили  $1,5 \pm 0,3$  усл. ед. и  $1,9 \pm 0,4$  усл. ед., тогда как в контроле  $5,4 \pm 0,4$  усл. ед. Комбинированное применение тадалафила (0,1 мг/кг) и соединений L207-0525 и L327-0346 усилило защитное действие в отношении предотвращения повышения КЭД и снижения АД (таблица 1).

**Таблица 1.** Влияние производных 5-гидроксинокотиновой кислоты ССК-77 и ССК-497 на динамику гемодинамических показателей у животных с моделированием L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

Группы животных	САД	ДАД	КЭД
Интактные	150,8±7,3	110,6±8,3	1,1±0,1*
L-NAME (25мг/кг)	206,4±7,0	134,8±8,3	5,4±0,4**
L-NAME +ССК-77 (35,4 мг/кг)	178,1±6,4	136,3±10,5	1,5±0,1*
L-NAME +ССК-497 (37,2 мг/кг)	172,4±9,9	130,5±8,2	1,7±0,2*
L-NAME +Мексидол (85,7 г/кг)	203,2±8,3	159,3±6,8	3,1±0,3*

**Примечания:** САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции – отношение площади над кривой реакции среднего артериального давления на введение ацетилхолина (АХ) 40 мкг/кг и нитропруссиды (НП) 30 мкг/кг; \* -  $p < 0,05$  – в сравнении с L-NAME, \*\* -  $p < 0,05$  – в сравнении с интактными животными.

Одновременно, соединения обнаружили кардиопротективное действие, предотвращая увеличение адренореактивности и истощение миокардиального резерва и отрицательную динамику значений конечных метаболитов оксида азота NOx и экспрессии NOS (таблица 2).

**Таблица 2.** Влияние производных 5-гидроксинокотиновой кислоты ССК-77 и ССК-497 на динамику показателей сократимости при проведении нагрузочных проб у животных с моделированием моделированием L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

Группы животных	Адренореактивность (мм.рт.ст)	Истощение миокардиального резерва (%)
Интактные	199,2±6,0 <sup>#</sup>	86,3±3,9 <sup>#</sup>
L-NAME (25мг/кг)	247,3±5,9*	66,0±4,7*
L-NAME +ССК-77 (35,4 мг/кг)	174,5±6,9 <sup>#</sup>	84,1±5,2 <sup>#</sup>
L-NAME +ССК-497 (37,2 мг/кг)	185,2±5,7 <sup>#</sup>	83,6±4,5 <sup>#</sup>
L-NAME +Мексидол (85,7 г/кг)	219,3±5,7 <sup>#</sup>	79,8±4,7 <sup>#</sup>

**Примечание:** \* – достоверное различие с группой интактных животных ( $p < 0,05$ ); <sup>#</sup> – достоверное различие с группой L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункцией ( $p < 0,05$ ).

Однако не дало усиления кардиопротективного эффекта (таблица 3).

**Таблица 3.** Влияние производных 5-гидроксинокотиновой кислоты ССК-77 и ССК-497 на динамику значений биохимических маркеров (Total NO, Экспрессия eNOS) у животных с моделированием моделированием L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

Группы животных	NOx (мкмоль/л)	eNOS (%)
Интактные	114,1±9,2 <sup>#</sup>	5,4±0,2 <sup>#</sup>
L-NAME (25мг/кг)	64,2±8,7*	2,5±0,3*
L-NAME +ССК-77 (35,4 мг/кг)	111,3±9,3 <sup>#</sup>	4,7±0,2 <sup>#</sup>
L-NAME +ССК-497 (37,2 мг/кг)	109,4±10,4 <sup>#</sup>	4,3±0,1 <sup>#</sup>
L-NAME +Мексидол (85,7 г/кг)	92,5±8,5 <sup>#</sup>	3,9±0,3 <sup>#</sup>

**Примечание:** \* – достоверное различие с группой интактных животных ( $p < 0,05$ ); <sup>#</sup> – достоверное различие с группой L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункцией ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Таким образом, результаты исследования производных 5-гидроксиникотиновой кислоты ССК-77 и ССК-497 на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO выявили их отчетливое эндотелио- и кардиопротекторное действие, которые характеризовались снижением адренореактивности, предотвращением истощения миокардиального резерва, повышением концентрации нитрит-ионов, незначительными морфологическими изменениями, снижением диаметра кардиомиоцитов, это позволяет рассматривать данную группу производных как фармакологически перспективную при комплексном лечении сердечно-сосудистых катастроф.

#### **Список литературы**

1. Evaluation of cardioprotective effects of the incretinmimetics exenatide and vildagliptin in the experiment / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, I.A. Tatarenkova, A.V. Khavansky, A.S. Timokhina, A.P. Dovgan // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 57-63. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57-63
2. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / K. Reznikov, N. Gorbunova, P. Kolesnichenko, A. Tverskoy, D. Kostina, D. Bashkatova, V. Nikitina // *Research Results in Pharmacology*. – 2017. – 3(1) – С. 125-136. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136
3. Tarasova, A.P., Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues / A.P. Tarasova., L.M. Danilenko., L.N. Sernov // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017. Т. 3. № 4. С. 132-150
4. Yakushev, V.I. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016 – Т. 2, № 1. – С. 42-45. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-42-45
5. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 81-86. doi 10.3897/rrpharmacology.4.25530
6. Endothelial dysfunction: comparative evaluation of ultrasound dopplerography, laser dopplerflowmetry and direct monitoring of arterial pressure for conducting pharmacological tests in rats / V.O. Soldatov, T.N. Malorodova, T.I. Balamutova, A.O. Ksenofontov, A.P. Dovgan, Zh.S. Urozhevskaya // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4. № 1. – С. 73-80. doi 10.3897/rrpharmacology.4.2552
7. Imidazoline receptors agonists: Possible mechanisms of endothelioprotection / Soldatov V.O., Shmykova E.A., Pershina M.A., Ksenofontov A.O., Zamitsky Y.M., Kulikov A.L., Peresyphkina A.A., Dovgan A.P., Belousova Y.V. // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, № 2 – С. 11–19. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.27221
8. Evaluation of Pharmacological Correction of L-NAME-induced Endothelial Dysfunction, Platelet Aggregation and Venous Tone with Diosmin "Detralex 1000 mg" / Y. Lukyanova, P. Kolesnichenko, V. Gureev, L. Zhilinkova // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – 4(4). – С. 1-7. doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31748
9. Эндотелиопротекторное действие милдроната и его производных при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / Л.М. Даниленко, О.В. Харитоновна, М.В. Покровский, О.А. Старосельцева, С.Я. Скачилова, О.Г. Кесарев // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2011. – № 22-2 (117). – С. 58-62.

10. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артющкова, Т.Г. Покровская, Л.М. Даниленко, И.В. Цыбульский, В.Ю. Цепелев // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2009. – № 4. – С. 11-19.
11. Изучение эндотелиопротективного и коронарного действия производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артющкова, Т.Г. Покровская, Л.В. Корокина Л.В., В.Ю. Цепелев, Л.М. Даниленко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 4 (109). – С. 104-108.
12. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / L.M. Danilenko, S.Ya. Skachilova, S.V. Nadezhdin, A. S. Timokhina, O. V. Shcheblykina, A. S. Kotelnikova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 125-131. doi 10.3897/rrpharmacology.4.28414
13. Danilenko, L.M. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate: new concept of realization of cardioprotective effect / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т. 5, № 6. – С. 1419-1422.
14. Изучение механизмов кардиопротективного эффекта 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, М.В. Корокин, О.С. Гудырев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1 (156). – С. 24-26.
15. Изучение противоишемической активности в ряду производных 3-(2, 2, 2-триметилгидразиний) пропионата при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.В. Харитоновна, Г.Н. Клочкова, С.Я.Скачилова, О.Г. Кесарев, К.А. Беляев, А.В. Хаванский // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 22-2 (117). – С. 5-8.
16. Покровский, М.В. 3 -(2,2,2-триметилгидразиния) пропионат: роль АТФ-зависимых калиевых каналов в реализации кардиопротективных эффектов / М.В. Покровский, Л.М. Даниленко, И.А. Татаренкова / Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 35-38.
17. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекондиционировании / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.Е. Королев, В.И. Кочкаров, Т.А. Романова, И.А. Татаренкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22-2 (93). – С. 15-18.
18. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardio-protective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Korokin // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 95-100. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-95-100
19. Фармакологическое прекондиционирование 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионатом, новые пути реализации его противоишемических эффектов / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, К.А. Беляев, К.В. Хаванский // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22-3 (141). – С. 98-102.
20. Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.П. Довгань, П.Д. Колесниченко, А.С. Тимохина, А.С. Котельникова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, №1. – С. 90-96. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-90-96

21. Влияние нового производного оксиникотиновой кислоты на коронарное кровообращение / А. В. Авдеева, Г. М. Гершаник, А. Н. Конопля, Л.Н. Сернов // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. 13, № 1. – С. 116-118.

22. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O.G. Kesarev, L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A S Timokhina, A. V. Khovanskii // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, № 1. – С. 3-9. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-3-9

## ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ СЕТЧАТКИ ЧЕРЕЗ 1 ЧАС РЕПЕРФУЗИИ

*Дубовцова Е.Ю.<sup>1</sup>, Вайн Д.С.<sup>1</sup>, Гордиенко Д.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Ишемический процесс сопровождается различными заболеваниями сетчатки и является одной из ведущих причин инвалидности по зрению у людей различных возрастных групп [1]. Используемые лекарственные препараты не всегда приводят к нужной степени коррекции патологии, что обеспечивает актуальность проблемы по расширению арсенала лекарственных средств для лечения глазных болезней, связанных с ишемией-реперфузией [2, 3].

Наиболее перспективным для изучения, с нашей точки зрения, является рекомбинантный эритропоэтин. Данный фармакологический агент зарекомендовал себя в ранее проведенных работах по изучению протективного действия фармакологического preconditionирования на различных моделях [4, 5]. Несмотря на стремительное развитие экспериментальной фармакологии [6, 7], распространение рекомбинантных препаратов [8, 9, 10], совершенствование методов направленного синтеза, позволяющих создавать высокоселективные препараты [11, 12], остаются высокоактуальными классические препараты [13, 14, 15], в том числе производные поэтинов.

В связи с вышесказанным, актуальным явилось изучение возможностей фармакологической коррекции ишемических повреждений сетчатки с использованием рекомбинантного эритропоэтина в эксперименте.

**Цель исследования.** Изучение влияния дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) и фармакологического preconditionирования эритропоэтином на электрофизиологическое состояние сетчатки через 72 часа реперфузии.

**Материалы и методы исследования.** Опыты проведены на 70 беспородных обоеполюх крысах массой 225-275 г. Моделирование ишемии-реперфузии (ИС) сетчатки глаза проводили под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг массы тела животного, внутривенно) путем оказания механического давления (110 мм.рт.ст.) на переднюю камеру глаза в течение 30 минут [16, 17]. Подтверждением формирования ишемии служило отсутствие глазного кровотока.

Для изучения протективных свойств ДИП, фармакологического preconditionирования эритропоэтином выполнено 4 серии эксперимента, по 10 животных в каждой группе: 1- группа интактных животных; 2 – с ишемией-реперфузией сетчатки (контроль); 3– с коррекцией патологии ДИП; 4 – с коррекцией рекомбинантным эритропоэтином (ЭПО); 5 – контроль + глибенкламид (блокатор АТФ-зависимых калиевых каналов); 6 – ДИП + глибенкламид; 7 – ЭПО + глибенкламид;



ДИП проводили 10-минутным пережатием бедренной артерии путем наложения жгута на проксимальную треть бедра за 40 мин до моделирования ишемии сетчатки, после чего следовал 30-минутный эпизод реперфузии.

Для изучения прекодиционирующего эффекта рекомбинантный эритропоэтин (Эпокрин, ФГУП ГосНИИ ОЧБ) вводили в/б в дозе 50 за 30 минут до моделирования патологии.

Глибенкламид («Манинил» (Берлин-Хеми АГ) вводили в дозе 5 мг/кг однократно за 60 мин до моделирования ишемии.

Оценку электрической активности сетчатки проводили по амплитуде а- и в-волн электроретинограммы. Вызванные биопотенциалы пропускались на частоте 1-1000 Гц, усиливались, усреднялись и представлялись графически на экране при помощи Biosystems MP-150 с компьютерной программой AcqKnowledge 4.2 (США). Запись ЭРГ проводили в течение 0,5 секунд у каждой крысы в группах. Для оценки степени развития ишемии сетчатки широко используется соотношение амплитуд в- и а-волн - ЭРГ-индекс в/а [5, 16].

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях ненормального распределения были рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах (QR). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

**Результаты.** Показатели электрофизиологического состояния сетчатки через 1 час реперфузии представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Результаты оценки электрофизиологического состояния сетчатки через 1 ч реперфузии (M±m; n=10).

№ п.п.	Экспериментальные группы	в/а, усл.ед. через 1 час
1	Интактные	2,6±0,09у
2	Модель ишемии-реперфузии сетчатки	2,0±0,09*
3	ИРС+ДИП	2,3±0,07*у
4	ИРС+ ЭПО 50 МЕ/кг	2,5±0,10у
5	ИС + глиб., 5 мг/кг	2,2±0,06*
6	ИС + ДИП + глиб., 5 мг/кг	2,1±0,08*
7	ИС + ЭПО 50 МЕ/кг + глиб., 5 мг/кг	2,2±0,09*

**Примечание:** \* – p<0,05 в сравнении с интактными; у – p<0,05 в сравнении с моделью ишемии-реперфузии сетчатки.

Индекс в/а в группе контроля составил 2,0±0,09 усл.ед, что достоверно отличается от значения в группе интактных крыс. Повышение данного показателя в группах с коррекцией рекомбинантным ЭПО до 2,5±0,10 усл.ед. и ДИП – до 2,3±0,07 усл.ед. говорит о сохранении электрофизиологической функции сетчатки после моделирования патологии. Введение глибенкламида в группах животных с коррекцией ЭПО и ДИП

приводило к снижению индекса b/a до значений, достоверно отличающихся от показателей группы интактных животных, что говорит о блокаде АТФ-зависимых калиевых каналов и подтверждает наличие прекондиционирующих свойств ЭПО в дозе 50МЕ/кг и ДИП на модели ИС после 1 ч реперфузии.

**Выводы.** На основании полученных данных можно сделать вывод, что коррекция патологии ДИП и ЭПО в дозе 50 МЕ/кг массы тела животного, оказывают значимое влияние на электрофизиологическое состояние сетчатки, через 1 час реперфузии.

#### **Список литературы.**

1. Shabelnikova, A.S. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyphkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.A. Dolzhikov, S.B. Nikolaev, A.A. Stepchenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1(2). – С. 25-29. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-25-29.

2. Shabelnikova, A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / A. S. Shabelnikova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2(3). –С. 67-90. doi : 10.18413/2313-8971-2016-2-2-67-90.

3. Peresyphkina, A.A. Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin / A.A. Peresyphkina // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – P. 43-50. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.25262.

4. Пересыпкина А.А. Коррекция экспериментальной ишемической нейропатии зрительного нерва агонистом имидазолиновых рецепторов типов I и II / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, А.А. Должиков, Е.А. Левкова, А.С. Победа // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 4. – С. 12-17. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-4-12-17

5. Shabelnikova, A.S. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin - a new way of treatment of retinal ischemia/reperfusion / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyphkina, M.V. Pokrovskii, S.B. Nikolaev, V.I. Shutov, V.D. Lutsenko, T.A. Shchegoleva, N.G. Philippenko, K.M. Reznikov, L.N. Sernov // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Т. 8. № 4. – С. 26889-26896.

6. Шабельникова А.С. Оценка состояния сетчатки при ишемическом повреждении: фармакологическая коррекция рекомбинантным эритропоезином / А.С. Шабельникова, А.А. Пересыпкина, А.С. Кашуба, Е.А. Бесхмельницына, Д.А. Костина, О.В. Мартынова // В сборнике: Биомедицинская инженерия и биотехнология Сборник материалов VIII Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией П.В. Ткаченко, Л.П. Лазуриной. – 2015. – С. 135-137.

7. Победа А.С. Оценка протективных свойств никорандила на модели ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Победа, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, Д.А. Костина, В.В. Бояновская // Проблемы науки. – 2017. – № 10 (23). – С. 91-93.

8. Шабельникова А.С. Протективное действие эритропоезина при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, А.А. Должиков, Л.К. Бусловская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. – № 11-1 (182). – С. 109-112.

9. Пересыпкина А.А. Протективное действие карбамилированного дарбэпоезина на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, В.О. Губарева, А.А. Должиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 7. – С. 8-13. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-8-13.

10. Шабельникова А.С. Изучение протективных свойств эритропоэтина и никорандила на модели ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 10. – С. 76-77.

11. Peresyapkina A.A. Correction of Experimental Retinal Ischemia by l-Isomer of Ethylmethylhydroxypyridine Malate / A.A. Peresyapkina, A.L. Pazhinsky, M.V. Pokrovskii, E.A. Beskhmel'nitsyna, A.S. Pobeda, M.V. Korokin // Antioxidants. – 2019. – Vol. 8, №2. – P. 34. doi: 10.3390/antiox8020034

12. Пересыпкина А.А. Влияние миноксидила, силденафила, производного DMAE 19-16 на уровень микроциркуляции и электрофизиологическое состояние сетчатки при коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу / А.А. Пересыпкина, А.Л. Пажинский, В.В. Подковырина, А.С. Победа // В сборнике: Фармакология живых систем: 6 лет пассивного развития Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией М.В. Покровского. – 2018. – С. 130-133.

13. Арустамова А.А. Фармакологическое preconditionирование ишемических повреждений сетчатки / А.А. Арустамова, М.В. Покровский, А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, В.И. Якушев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22-3 (141). – С. 13-19.

14. Шабельникова А.С. Фармакологическое preconditionирование никорандилом как возможность повышения устойчивости тканей сетчатки к ишемии в эксперименте / А.С. Шабельникова // Научный результат. Серия: Медицина и фармация. – 2015. – Т. 1. № 4. – С. 74-78. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-74-78

15. Пересыпкина А.А. Коррекция экспериментальной ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу миноксидилом, силденафилом / А.А. Пересыпкина, В.О. Губарева, Е.А. Левкова, А.С. Шабельникова, М.В. Покровский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1 (162). – С. 109-115.

16. Пересыпкина А.А. Электрофизиологические и гистоморфометрические изменения в сетчатке крыс при фармакологическом preconditionировании эритропоэтином, никорандилом на модели ишемии-реперфузии глаза / А. А. Пересыпкина, М. В. Покровский, А. С. Шабельникова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – №11-1 (182), вып. 26-1. – С. 113-117.

17. Shabelnikova A.S. Analysis of the protective properties of erythropoetin and nicorandil on the basis of the model of the retina ischemia/reperfusion / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyapkina, M.V. Pokrovskiy, A.S. Kashuba, A.S. Ntrebenko // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т. 5. №6. – С. 1335-1339.

## **УРОВЕНЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ**

*Дудченко О.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Сердечно-сосудистые заболевания в целом и инсульт в частности – одна из основных причин смертности и инвалидности населения [1-2]. Для успешной реабилитации и выздоровления необходимо чётко выполнять рекомендации специалистов. Четкость выполнения всех предписаний врача ещё и снизит изначально высокие риски рецидива болезни [3-11]. Степень соответствия поведения пациента указаниям врача называется приверженностью или комплаенсом [12-14].

**Цель.** Изучить уровень приверженности у больных, перенесших инсульт.

**Материалы и методы.** Исследование проведено в г. Белгороде на базе областной клинической больницы святителя Иоасафа, Регионального кардиохирургического центра. Были опрошены пациенты, перенесшие мозговой инсульт. Анкетированным был предложен тест Мориски-Грина – стандарт в скрининге приверженности лекарственной терапии. Тест включает в себя 4 вопроса:

1. Вы когда-нибудь забывали принять препарат?
2. Вы внимательны к часам приема лекарств?
3. Вы пропускаете прием средства, если чувствуете себя хорошо?
4. Если вы плохо чувствуете себя после приема препарата, то пропускаете ли следующий прием?

На каждый вопрос предлагалось выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Каждый отрицательный ответ оценивался в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считались приверженными к терапии, 1-2 балла – не приверженными, 3 балла – недостаточно приверженными [15].

**Результаты исследования.** В анкетировании приняли участие 80 человек. Средний возраст больных составил  $55,3 \pm 3,4$  лет. Время после перенесенного инсульта в среднем составило  $2,3 \pm 1,07$  лет. Мужчин среди опрошенных было 22%, женщин – 78%.

По тесту Мориски-Грина 4 балла набрали 26 % больных, 3 балла набрали 53 % пациентов, 2 балла – 16 %, 1 балл – 5 %.

**Выводы.** Таким образом, 79% анкетированных имеет высокий уровень комплаенса. 21% не достаточно привержены терапии или не привержены полностью. Полученные результаты свидетельствуют о достаточном стремлении пациентов выполнять рекомендации врача, что говорит в пользу лучшего их прогноза на быстрое восстановление.

#### **Список литературы**

1. Денисов, И. Н. Клинические рекомендации. Диагностика и тактика при инсульте в условиях общей врачебной практики, включая первичную и вторичную профилактику / И. Н. Денисов, Д. В. Кандыба, О. Ю. Кузнецова // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – С. 1-33.
2. Суслина, З.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя) / З.А. Суслина, М.А. Пирадов, М.А. Домашенко // Журнал неврологии и психиатрии. - № 11. - С. 5-13.
3. Derivatives of 5-hydroxynicotinic acid: new compounds with cardioprotective action / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, O.G. Kesarev, L.N. Sernov // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. 640-646. <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v11i03.1472>.
4. Pleyotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13. DOI:10.18413/2313-8971-2017-3-2-3-13.
5. Influence of deuterium depleted water on the isotope D/H composition of liver tissue and morphological development of rats at different periods of ontogenesis / A.A. Basov, A.A. Elkina, A.A. Samkov., N.N. Volchenko, A.V. Moiseev, L.V. Fedulova, M.G. Baryshev, S.S. Dzhimak // Iranian Biomedical Journal. – 2019. – Т. 23, №2. – С. 129-141. DOI: 10.29252/23.2.129.
6. Evaluation of cardioprotective effects of the incretinmimetics exenatide and vildagliptin in the experiment / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, I.A. Tatarenkova, A.V. Khavansky, A.S. Timokhina, A.P. Dovgan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С.57-63. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57-63.

7. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / L.M. Danilenko, S.Ya. Skachilova, S.V. Nadezhdin, A.S. Timokhina, O.V. Shcheblykina, A.S. Kotelnikova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 125-132. doi 10.3897/rrpharmacology.4.28414.

8. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. doi 10.3897/rrpharmacology.4.25530.

9. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E. Shakhno, T. Savitskaya, T. Pokrovskaya, V. Yakushev, M. Pokrovsky, D. Grinshpan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-30-35.

10. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, A.N. Tishin, D.A. Kostina // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т.2, №1. – С. 63-66. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-63-66.

11. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O. Molchanova, T. Pokrovskaya, S. Povetkin, K. Reznikov // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 9-15. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-9-15.

12. Чукаева, И.И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для её улучшения (на примере артериальной гипертензии) / И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2012. - №2. – Р. 21-26.

13. Вольская, Е.А. Пациентский комплаенс. Обзор тенденций в исследованиях / Е.А. Вольская // Ремедиум. – 2013. – № 11. – С. 6-15.

14. Данилов, Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации / Д. С. Данилов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 4-12.

15. Приверженность лекарственной терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших мозговой инсульт / Е.П. Погурельская, О.В. Дудченко, О.А. Ефремова, Е.В. Бондаренко, М.А. Гайворонская, А.С. Котенко // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2019. – Т. 42, № 1. – С. 65-72. DOI 10.18413/2075-4728-2019-42-1- 65-72.

## **ОЦЕНКА ПРЕДПОЧТЕНИЙ ВРАЧЕЙ В ВОПРОСАХ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ХЛАМИДИОЗА, УРЕАПЛАЗМОЗА И МИКОПЛАЗМОЗА У БЕРЕМЕННЫХ**

*Дудченко О.В.<sup>1</sup>, Амичба М.М.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В настоящее время остается актуальной проблема хламидийной и микоплазменной инфекций, уреаплазмоза. В России распространенность хламидиоза по данным на 2014 год составила 46,9 случаев на 100000 населения [1]. Частота обнаружения уреаплазм и микоплазм варьирует в различных популяционных группах – от 10% до 50%, а по данным ряда авторов – до 80% [2]. Особо остро стоит вопрос инфекционных болезней у беременных [3-6], в отношении микоплазменной и уреаплезменной инфекции не существует однозначных подходов к тактике ведения [7-10]. Требуется широкие знания в области антимикробной терапии у данной группы пациентов [11-13], чтобы не

только убрать этиологический фактор, когда это действительно необходимо, но и не навредить матери и плоду [14-18].

**Цель.** Определить уровень знаний врачей в вопросах антимикробной терапии беременных при хламидийной, микоплазменной и уреоплазменной инфекциях.

**Материалы и методы.** Было проведено анонимное многоцентровое анкетирование врачей городов Белгород и Краснодар. Разработана специальная анкета, позволяющая врачам самим вписывать, какой антимикробный препарат они назначают в качестве терапии выбора при подтвержденной соответствующей инфекции (хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз).

**Результаты исследования.** В данной статье приводим промежуточные результаты исследования. Проанализированы ответы 70 врачей. Для лечения хламидийной инфекции врачи предпочитают следующие антимикробные препараты:

- джозамицин – 23 человека (33,4%)
- макролиды - дали 22 человека (31,9%)
- азитромицин – 18 человек (26%)
- эритромицин – 12 человек (17,4%)
- амоксициллин – 7 человек (10%)

Для терапии микоплазмоза были предложены эритромицин (10%), азитромицин (23,1%), 20 человек (28,9%) ответили группу макролидов, а не указали конкретные средства.

Для уреоплазмоза выбран азитромицин (13 человек, 18,8%). Еще столько же также предпочли ответить «макролиды».

Следует подчеркнуть, что из перечисленных препаратов только азитромицин относится к категории В по критериям FDA и разрешен официальными инструкциями к применению у беременных с осторожностью [17, 18]. Кларитромицин относится к категории С. Спирамицин и джозамицин не изучены достаточно, существует противоречия в инструкциях и допусках в разных странах (следовательно, эти препараты назначать как средства выбора нерационально). Доксициклин также запрещен у беременных. Для трех нозологий спирамицин, доксициклин и джозамицин были указаны у 6 человек (8,7%). Для уреоплазмоза наиболее безопасным рутинным решением нами расценивается ответ «не использовать антибиотик».

**Выводы.** Проведенное анкетирование медицинских работников выявило недостаточный уровень базовых знаний по вопросам этиотропной терапии у беременных при исследуемых специфических инфекциях. Встречаются случаи назначения запрещенных препаратов. Целесообразно проведение различных мероприятий для повышения компетентности врачей в данных вопросах.

### **Список литературы**

1. Хрянин, А.А. Урогенитальная хламидийная инфекция у женщин: тактика ведения пациенток в соответствии с современными зарубежными и российскими рекомендациями / А.А. Хрянин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. - №2. – С. 101-110.

2. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальными заболеваниями, вызванными *ureaplasma spp.*, *mycoplasma hominis* / М. Р. Рахматулина, Е. В. Соколовский, И. О. Малова, И. А. Аполихина, А. Г. Мелкумян // М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2015. – 1-13 с.

3. Грипп у беременных в РФ: профилактика и специфическая терапия / Н.А. Чухарева, О.А. Голубева, Н.Г. Виноградова, Р.А. Бонцевич, К.В. Щуровская // Материалы

XI Всероссийской конференции "Проблемы женского здоровья и пути их решения". – 2017. - С.34-36.

4. Бонцевич, Р.А. Муколитическая терапия при ОРЗ у беременных / Р.А. Бонцевич, О.В. Головченко // Медицинский совет. - 2013. - №8. - С. 38-43.

5. Анализ подходов к лечению сезонного аллергического ринита у беременных / А.А. Камелева, Н.А. Чухарева, Е.О. Халтурина, Р.М. Есаян, Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, А.Ю. Бевз, Е.В. Елисеева, Н.Г. Филиппенко, Г.В. Чижова, А.И. Малышкина, Р.А. Бонцевич, Н.Г. Виноградова, В.С. Чулков // Акушерство и гинекология. - 2016.- № 7. - С. 46-52.

6. The choice of antimicrobial therapy among physicians in the treatment of gestational pyelonephritis / N.A. Chuhareva, R.A. Bontsevich, K.V. Shchurovskaya, D.S. Denisova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №3. – С. 46-50. DOI: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-46-50.

7. Балушкина, А.А. Основные принципы антибактериальной терапии в акушерской практике / А.А. Балушкина, В.Л. Тютюнник // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. - 2014. - №19. - С. 1425.

8. Drug use during pregnancy in Sweden - assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register // O. Stephansson, F. Granath, T. Svensson, B. Haglund, A. Ekblom, H. Kieler // Clinical Epidemiology. - 2011. - Vol. 3. - P. 43–50. doi: 10.2147/CLEP.S16305.

9. Assessment of physicians' and medical majors' knowledge of asthma basics: Current results of the ASSA-II study / R.A. Bontsevich, A.V. Mikhno, O.V. Dudchenko, G.A. Batisheva, G.G. Prozorova, T.M. Shagieva, E.V. Miliutina, Y.M. Dronova, O.V. Myronenko, G.G. Ketova, V.O. Barysheva, E.V. Luchinina, I.P. Galkina, O.G. Kompaniets, Z.S. Zhdanova, E.Y. Ebzeeva, I.F. Krotkova, G.M. Bikkinina, M.L. Maximov, E.N. Bochanova, U.M. Tilekeeva // Research Results in Pharmacology. – 2019. – Т. 5, №2. – С. 79–88. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.5.36621>

10. The analysis of preferences of obstetricians-gynecologists and therapists of Belgorod Region in heartburn and constipation treatment in pregnant women in comparison with All-Russian data / N.A. Chuhareva, R.A. Bontsevich, R.M. Esayan, K.V. Shchurovskaya, A.V. Lysenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 68-72. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-68-72.

11. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009) / N. Adriaenssens, S. Coenen, A. Versporten, A. Muller, G. Minalu, C. Faes, V. Vankerckhoven, M. Aerts, N. Hens, G. Molenberghs, H. Goossens // The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. - 2011. - Vol. 66 (6). - P. 3–12. doi: 10.1093/jac/dkr453.

12. Малородова, Т.Н. Подходы к выбору стартовой антибактериальной терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы, находящихся на лечении в белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа / Т.Н. Малородова, Т.Г. Покровская, А.А. Смирнов // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. - №19 (5). - P. 106-112.

13. Бонцевич, Р. А. Оценка знаний студентов-стоматологов старших курсов и стоматологов-интернов в вопросах антимикробной химиотерапии / Р. А. Бонцевич, К. В. Щуровская, Т. Г. Покровская // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. - 2015. - Т.1, №4(6). - С. 61-68. doi: 10.18413/2313-8971-2015-1-4-61-68.

14. Оценка знания студентами старших курсов вопросов антимикробной химиотерапии / Р.А. Бонцевич, К.В. Щуровская, Т.Г. Покровская, Г.А. Батищева, Н.Ю.

Гончарова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18, № 3. – С.226-230.

15. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia. Current results of the KNOCAP project / R.A. Bontsevich, T.S. Filinichenko, A.A. Gavrilova, N.Y. Goncharova, O.V. Myronenko, O.G. Kompaniets, E.V. Luchinina, T.M. Shagieva, G.G. Ketova, E.V. Eliseeva, G.M. Bikkinina, M.L. Maximov, O.A. Osipova, K.V. Shchurovskaya, A.A. Leonov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №3. – С. 27-36. DOI: 10.3897/rrpharmacology.4.29454.

16. Assessment of senior medical care majors' knowledge in antimicrobial chemotherapy / R. A. Bontsevich, J. A. Kirienko, V. E. Bogatova, E. V. Miliutina, V. S. Kovalenko, A. A. Melnichenko, G. A. Batishcheva, N. Y. Goncharova, A. V. Agapov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 107–113. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31960>.

17. Шефер, К., Лекарственная терапия в период беременности и лактации / К. Шефер, Х. Шпильманн, К. Феттер // М.: Логосфера. – 2010. – 764 с.

18. Загородникова, К.А. Организация мониторинга безопасности лекарственных средств в мире - методологические подходы / К.А. Загородникова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – №1. – С. 11-15.

## **ЗНАНИЯ СТУДЕНТОВ И ВРАЧЕЙ В ВОПРОСАХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ТРАХЕОБРОНХИТЕ И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ**

*Дудченко О.В.<sup>1</sup>, Бессмертный А.С.<sup>1</sup>, Михно А.В.<sup>2</sup>, Гаврилова А.А.<sup>1</sup>, Филинченко Т.С.<sup>1</sup>, Максимов М.Л.<sup>3</sup>, Биккинина Г.М.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ООО «МАКСБелмед», г. Белгород, РФ

<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, г. Казань, РФ

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России», г. Уфа, РФ

**Актуальность.** Инфекции нижних дыхательных путей – широко распространенная патология [1-3]. Наиболее частыми вариантами инфекций нижних дыхательных путей являются острый трахеобронхит (или острый бронхит), обострение хронического бронхита, пневмония. Эти заболевания – одна из основных причин заболеваемости и смертности детей и взрослых во всем мире [1, 2, 4], поэтому рациональная антибиотикотерапия является залогом к успешному лечению больного и преодолению антибиотикорезистентности [5-9].

**Цель.** Определить уровень знаний студентов V-VI курсов медицинских вузов и врачей терапевтического профиля об антибактериальной терапии острого неосложненного трахеобронхита и нетяжелой внебольничной пневмонии.

**Материалы и методы.** Анкетирование было проведено в рамках многоцентрового исследования по оценке знаний студентов и врачей по вопросам рациональной антибактериальной терапии («KANT») [4, 10-15] Оценен выбор препаратов для терапии нетяжелой внебольничной пневмонии и острого неосложненного трахеобронхита. В анкетировании приняли участие следующие города: Белгород, Воронеж, Краснодар, Смоленск, Уфа, Тамбов, Липецк. В анкете были возможны следующие варианты ответа:



антимикробный препарат не требуется, ампициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефазолин, цефиксим, азитромицин, доксициклин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гентамицин, фуразидин, нитрофурантоин, фосфомицин. Следует отметить, что было возможно выбрать несколько вариантов ответа.

**Результаты исследования.** Проанализированы ответы 40 врачей и 100 студентов.

Среди врачей для терапии нетяжелой внебольничной пневмонии самыми распространенными препаратами оказались амоксициллин/клавуланат (60,8%) и цефтриаксон (63,7%), которые не являются препаратами выбора в современных клинических рекомендациях. Ни одного ответа не отмечено для вариантов «Антимикробный препарат не требуется», «доксициклин», «норфлоксацин», «гентамицин», «фуразидин и нитрофурантоин».

В терапии острого неосложненного трахеобронхита 45% врачей предпочли не использовать антибактериальный препарат, что является верным ответом. Амоксициллин и амоксициллин/клавуланат выбрали соответственно 34,7% и 30,4% опрошенных. Следующими самыми выбираемыми антибиотиками стали макролиды (азитромицин и кларитромицин) - 26%.

По мнению студентов для лечения нетяжелой внебольничной пневмонии следует использовать амоксициллин (56,6%) и амоксициллин/клавуланат (49,5%). На втором месте после группы пенициллинов - цефтриаксон (35,3%). На третьем - группа макролидов (азитромицин и кларитромицин) - 25,2%.

В терапии острого неосложненного трахеобронхита практически половина студентов (48,2%) предлагают не использовать антибактериальный препарат. За противомикробную терапию амоксициллином было 35,3% респондентов. Примерно равный процент ответов был за ампициллин и амоксициллин/клавуланат - 22% и 21,2% соответственно.

**Выводы.** Проведенное исследование показало, что больше 50% анкетированных неверно назначают антимикробные препараты при трахеите или назначают помимо правильных групп препаратов, средства из тех, которые не применяют в терапии изучаемых нозологий. В основном, такие ошибки допущены студентами, что может быть связано с отсутствием клинического опыта, недостаточным изучением официальных документов и протоколов лечения.

#### **Список литературы**

1. Чучалин А.Г. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. Литтерра. 2017; 2: 544.
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С, Козлов Р.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. - 2010. - Т. 12. - № 3. - С.186-225.
3. Проект "Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония" / Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии – 2018 – 88с.
4. Перцева, Т.А. Лечение внегоспитальных пневмоний - новые акценты антибиотикотерапии / Т. А. Перцева, Р. А. Бонцевич // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2005. - №1. - С.38-41.
5. Comparative assessment of physicians' and senior medical students' basic knowledge in treatment of chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Bontsevich, T.S. Filinichenko, Y.R. Vovk, A.A. Gavrilova, G.G. Prozorova, N.Y. Goncharova, O.V. Cherenkova, O.G. Kompaniets,

A.A. Kirichenko, E.Y. Ebzeeva, G.G. Ketova, V.O. Barysheva, E.V. Myronenko, E.V. Miliutina, T.M. Shagieva, E.V. Luchinina, I.P. Galkina, V.A. Nevzorova // *Research Results in Pharmacology*. – 2019. Т. 5, №1. – С. 67-75. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.34072>.

6. Assessment of senior medical care majors' knowledge in antimicrobial chemotherapy / R. A. Bontsevich, J. A. Kirienko, V. E. Bogatova, E. V. Miliutina, V. S. Kovalenko, A. A. Melnichenko, G. A. Batishcheva, N. Y. Goncharova, A. V. Agapov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. - № 4(4). - P. 107–113. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31960>.

7. Pancreatogenic infections: importance of microbiological monitoring and penetration of antimicrobial chemotherapeutic agents into the pancreas when defining therapeutic approach / O. Filippova, T. Malorodova, T. Pokrovskaya, Y. Afanasiev // *Research Results in Pharmacology*. – 2015. – № 1(1). - P. 58-62. <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2015-1-4-69-72>.

8. Approaches to antibiotic therapy in patients with calculous pyelonephritis, undergoing in-patient treatment in the department of urology / N. Filippenko, T. Malorodova, T. Pokrovskaya, S. Batishchev, T. Balamutova, V. Lihodedova, Z. Urozhevskaya // *Research Results in Pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 73-78. <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2017-3-1-73-78>.

9. Бонцевич Р.А. Внегоспитальная пневмония с осложненным течением у пациента группы риска. // *НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация*. № 4 (123). – 2012. Выпуск 17. – С.266-272.

10. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators / S.A. Shahmardanova, O.N. Gulevskaya, P.A. Galenko-Yaroshevsky, P.D. Kolesnichenko // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 95-102. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-95-102.

11. Malorodova, T.N. Analysis of structure and antimicrobial resistance pathogens in patients with acute necrotizing pancreatitis / T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, J.S. Urojevskaya // *International Journal of Pharmacy and Technology*. – 2016. – Vol. 8, № 3 – P. 15170-15174.

12. Бонцевич, Р. А. Оценка знаний студентов-стоматологов старших курсов и стоматологов-интернов в вопросах антимикробной химиотерапии / Р. А. Бонцевич, К. В. Щуровская, Т. Г. Покровская // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. - 2015. - Т.1. №4(6). - С. 61-68. doi: 10.18413/2313-8971-2015-1-4-61-68.

13. Оценка знания студентами старших курсов вопросов антимикробной химиотерапии / Р.А. Бонцевич, К.В. Щуровская, Т.Г. Покровская, Г.А. Батищева, Н.Ю. Гончарова // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2016. – Т. 18. № 3. - С.226-230.

14. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia. Current results of the KNOCAP project / R.A. Bontsevich, T.S. Filinichenko, A.A. Gavrilova, N.Y. Goncharova, O.V. Myronenko, O.G. Kompaniets, E.V. Luchinina, T.M. Shagieva, G.G. Ketova, E.V. Eliseeva, G.M. Bikkinina, M.L. Maximov, O.A. Osipova, K.V. Shchurovskaya, A.A. Leonov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №3. – С. 27-36. DOI: 10.3897/rrpharmacology.4.29454.

15. Assessment of physicians' and medical majors' knowledge of asthma basics: Current results of the ASSA-II study / R.A. Bontsevich, A.V. Mikhno, O.V. Dudchenko, G.A. Batisheva, G.G. Prozorova, T.M. Shagieva, E.V. Miliutina, Y.M. Dronova, O.V. Myronenko, G.G. Ketova, V.O. Barysheva, E.V. Luchinina, I.P. Galkina, O.G. Kompaniets, Z.S. Zhdanova, E.Y. Ebzeeva, I.F. Krotkova, G.M. Bikkinina, M.L. Maximov, E.N. Bochanova, U.M. Tilekeeva // *Research Results in Pharmacology*. – 2019. – Т. 5, №2. – С. 79–88. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.36621>

# ОЦЕНКА ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ И ВРАЧЕЙ В ВОПРОСАХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЦИСТИТА И НЕОСЛОЖЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

*Дудченко О.В.<sup>1</sup>, Бессмертный А.С.<sup>1</sup>, Соколов А.Р.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Инфекции мочевыводящего тракта – распространенная патология. Выявлено, что каждый третий житель хотя бы раз в жизни болел острым циститом. Распространенность пиелонефрита от 8 до 20% [1-4]. Ввиду такой высокой распространенности заболевания врачам важно знать современные принципы антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей и коморбидной патологии [5-16].

**Цель.** Определить уровень знаний студентов V-VI курсов медицинских вузов и врачей терапевтического профиля об антибактериальной терапии острого цистита и неосложненного пиелонефрита.

**Материалы и методы.** В рамках многоцентрового исследования по оценке знаний студентов и врачей по вопросам рациональной антибактериальной терапии («KANT») [10, 11, 13], были оценены предпочтения в выборе препаратов для терапии острого цистита и неосложненного пиелонефрита среди студентов и врачей в следующих центрах: Белгород, Воронеж, Краснодар, Смоленск, Уфа, Тамбов, Липецк. В анкете были предусмотрены различные варианты ответа: антимикробный препарат не требуется, ампициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефазолин, цефиксим, азитромицин, доксициклин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гентамицин, фуразидин, нитрофурантоин, фосфомицин. Также было возможно выбрать несколько вариантов ответа.

**Результаты исследования.** Проанализированы ответы 40 врачей и 100 студентов.

Среди врачей для терапии цистита самыми распространенными препаратами оказались фуразидин и нитрофурантоин (56,5%), значимую долю заняли и фторхинолоны (норфлоксацин, ципрофлоксацин) – 34,5% ответов. Ни одного ответа не отмечено для вариантов «Антимикробный препарат не требуется» и «ампициллин».

В терапии пиелонефрита врачами было предложено использовать ципрофлоксацин (42%), левофлоксацин (26%). Не было предложено вариантов «ампициллин», «гентамицин».

У студентов самыми частыми ответами для терапии цистита были фуразидин и нитрофурантоин (37,6%), ципрофлоксацин (22,5%), норфлоксацин (22%).

Неосложненный пиелонефрит студенты предлагают лечить фуразидином, нитрофурантоином (17,2%), левофлоксацином (18%), норфлоксацином (17,6%). Вариант «Антимикробный препарат не требуется» отметили 3 человека (1,3%).

**Выводы.** Проведенное анкетирование студентов старших курсов и врачей терапевтического профиля выявило относительно удовлетворительный уровень знаний по вопросам антибиотикотерапии инфекций мочевыводящей системы. Однако, при этом выявлено не полное соответствие предпочтений современным клиническим рекомендациям, что требует дополнительного анализа и проведения образовательных мероприятий. В целом, врачи справились с задачей лучше студентов.

## Список литературы

1. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. – М. : ГЭОТАР-Медиа. - 2016. – 496 с.

2. Архипов, Е.В. Современные рекомендации по диагностике и лечению пиелонефрита с позиции доказательной медицины / Е.В. Архипов, О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, №6. – С.115-120.
3. Approaches to antibiotic therapy in patients with calculous pyelonephritis, undergoing inpatient treatment in the department of urology / N.G. Filippenko, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, S.A. Batishchev, T.I. Kulchenkova, V.P. Lihodedova, J.S. Urojevskaya // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 73-78. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-73-78.
4. The choice of antimicrobial therapy among physicians in the treatment of gestational pyelonephritis / N.A. Chuhareva, R.A. Bontsevich, K.V. Shchurovskaya, D.S. Denisova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №3 (2016). – P. 46-50. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-46-50.
5. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / A.A. Buzov, A.L. Kulikov, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskii, O.A. Osipova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С.52-57. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-52-57.
6. Малородова, Т.Н. Подходы к выбору стартовой антибактериальной терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы, находящихся на лечении в белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа / Т.Н. Малородова, Т.Г. Покровская, А.А. Смирнов // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. - №19 (5). - P. 106-112.
7. Бонцевич, Р.А. Диагностика и лечение нозокомиальных пневмоний у хирургических больных / Р. А. Бонцевич // М.: LAP Lambert Academic Publishing. - 2012. - 152 с.
8. Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues / A.P. Tarasova., L.M. Danilenko., L.N. Sernov, A.P. Tarasova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, №4. – С. 132-150. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-132-150.
9. Derivatives of 5-hydroxynicotinic acid: new compounds with cardioprotective action / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, O.G. Kesarev, L.N. Sernov // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. S640-S646. doi: <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v11i03.1472>.
10. Бонцевич, Р. А. Оценка знаний студентов-стоматологов старших курсов и стоматологов-интернов в вопросах антимикробной химиотерапии / Р. А. Бонцевич, К. В. Щуровская, Т.Г. Покровская // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. - 2015. - Т.1. №4(6). - С. 61-68. doi: 10.18413/2313-8971-2015-1-4-61-68.
11. Оценка знания студентами старших курсов вопросов антимикробной химиотерапии / Р.А. Бонцевич, К.В. Щуровская, Т.Г. Покровская, Г.А. Батищева, Н.Ю. Гончарова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18, № 3. - С. 226-230.
12. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia. Current results of the KNOCAP project / R.A. Bontsevich, T.S. Filinichenko, A.A. Gavrilova, N.Y. Goncharova, O.V. Myronenko, O.G. Kompaniets, E.V. Luchinina, T.M. Shagieva, G.G. Ketova, E.V. Eliseeva, G.M. Bikkinina, M.L. Maximov, O.A. Osipova, K.V. Shchurovskaya, A.A. Leonov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Vol.4. №3. – P. 27-36. DOI: 10.3897/rrpharmacology.4.29454.

13. Assessment of senior medical care majors' knowledge in antimicrobial chemotherapy / R. A. Bontsevich, J. A. Kirienko, V. E. Bogatova, E. V. Miliutina, V. S. Kovalenko, A. A. Melnichenko, G. A. Batishcheva, N. Y. Goncharova, A. V. Agapov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – № 4(4). – P. 107–113. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31960>.

14. Comparative assessment of physicians' and senior medical students' basic knowledge in treatment of chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Bontsevich, T.S. Filinichenko, Y.R. Vovk, A.A. Gavrilova, G.G. Prozorova, N.Y. Goncharova, O.V. Cherenkova, O.G. Kompaniets, A.A. Kirichenko, E.Y. Ebzeeva, G.G. Ketova, V.O. Barysheva, E.V. Myronenko, E.V. Milutina, T.M. Shagieva, E.V. Luchinina, I.P. Galkina, V.A. Nevzorova // *Research Results in Pharmacology*. – 2019. № 5(1). – P. 67-75. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.34072>.

15. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №3. – С. 95-100. DOI: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-95-100.

16. Assessment of physicians' and medical majors' knowledge of asthma basics: Current results of the ASSA-II study / R.A. Bontsevich, A.V. Mikhno, O.V. Dudchenko, G.A. Batisheva, G.G. Prozorova, T.M. Shagieva, E.V. Miliutina, Y.M. Dronova, O.V. Myronenko, G.G. Ketova, V.O. Barysheva, E.V. Luchinina, I.P. Galkina, O.G. Kompaniets, Z.S. Zhdanova, E.Y. Ebzeeva, I.F. Krotkova, G.M. Bikkinina, M.L. Maximov, E.N. Bochanova, U.M. Tilekeeva // *Research Results in Pharmacology*. – 2019. – Т. 5, №2. – С. 79–88. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.36621>

## ИЗУЧЕНИЕ РЕПАРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКТОИНА НА МОДЕЛИ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА У КРЫС

*Дудченко О.В.<sup>1</sup>, Колесниченко П.Д.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский Государственный Национальный Исследовательский Университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Количество регистрируемых в России ожогов, ран и других поверхностных повреждений превышает 600 000 в год. Большая доля таких пациентов испытывает серьезные ограничения жизнедеятельности, ввиду косметических дефектов, контрактур и болевого синдрома [1]. Подобные обстоятельства диктуют необходимость поиска и углубленного изучения препаратов с дерматопротекторной активностью, к числу которых относится эктоин. За счет своих физико-химических свойств гель на основе эктоина создает своеобразную пленку, защищая и увлажняя поврежденный участок [2]. В соответствии с современными стандартами доклинического изучения инновационных и классических препаратов [3-10] мы решили изучить репаративную активность эктоина на модели термического ожога у крыс.

**Материалы и методы исследования.** Моделирование ожога производили у самцов крыс под наркозом хлоралгидратом в дозе 300 мг/кг после предварительной депиляции дорсальной поверхности (70×30 мм) путем 15-ти секундного контакта с находящейся в пробирке, нагретой до 99±1° водой. 2 термических повреждения округлой формы и диаметром около 10 мм наносились контралатерально по задней поверхности на уровне ребер, но исследуемые гели наносили только с одной стороны (противоположна сторона – контроль).

**Таблица 1.** Шкала для оценки репаративной активности исследуемых препаратов с помощью гистологической картины тканей термических повреждений.

Качественный признак	Баллы и их характеристика			
Нарушение цитоархитектоники	0– Отсутствует	1 - Слабо выражено	2 - Выражено	3 - Ярко выражено
Нарушение архитектоники межклеточного матрикса	0– Отсутствует	1 - Слабо выражено	2 - Выражено	3 - Ярко выражено
Нарушение эпителизации	0– Отсутствует	1 - Слабо выражено	2 - Выражено	3 - Ярко выражено
Наличие струпа	0– Отсутствует	1 - Слабо выражено	2 - Выражено	3 - Ярко выражено
Лейкоцитарная инфильтрация	0– Отсутствует	1 - Слабо выражено	2 - Выражено	3 - Ярко выражено

Затем животных разделили на 3 группы:

- I – *эктоин* - втирание 500 мг геля эктоин на область ожога, находящегося справа от позвоночника через 10 минут после моделирования термической травмы и в последующие 6 дней (1 раз в сутки)
- II – *актовегин* – втирание 500 мг геля актовегин на область ожога, находящегося справа от позвоночника через 10 минут после моделирования термической травмы и в последующие 6 дней (1 раз в сутки)
- III – *контрактубекс* – втирание 500 мг геля контрактубекс на область ожога, находящегося справа от позвоночника через 10 минут после моделирования термической травмы и в последующие 6 дней (1 раз в сутки).

После естественного подсушивания области нанесения препаратов животные помещаются в индивидуальные клетки. В последующие 6 дней помимо нанесения препаратов производится фотофиксация области ожога, взвешивание животных, а также оценка клинического состояния, двигательной активности и потребления корма и пищи. На 8 день животные выводятся из эксперимента методом краниальной дислокации под наркозом.

Оценку репаративной активности исследуемых препаратов проводили путем гистологического исследования термически поврежденных тканей. Кожные фрагменты областей термических ожогов вырезали и фиксировали в 10% забуференном формалине. Подготовку гистологических препаратов осуществляли по стандартной методике. Срезы окрашивали с использованием гематоксилина и эозина.

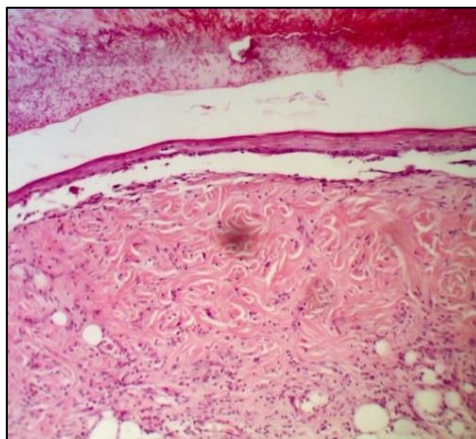
Затем полученным препаратам были присвоены кодовые названия для независимой оценки экспертной комиссией, состоящей из 5 врачей патологоанатомического бюро областной клинической больницы г. Белгорода им. Святителя Иосафа. Оценка производилась по специально разработанной шкале.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в среде R с использованием апостериорного анализа по Тьюки.

**Результаты исследования.** После пробуждения и в дальнейшие дни исследования животные были активны, потребление корма и пищи в пределах нормы. Признаков инфицирования и прочих нежелательных явлений со стороны кожных покровов не наблюдалось. В течение 7 дней закономерных отличий при совокупной клинической оценке исследуемых групп не наблюдалось.

При морфологическом исследовании полученных образцов в разных гистологических препаратах выявлено:

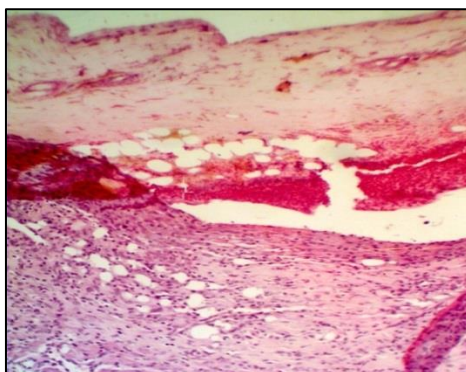
- *Эктоин-опыт.* При микроскопическом изучении препаратов, в группе наблюдений эктоин-опыт, было выявлено практически полное восстановление кожного покрова. Волокнистый остов дермы сформирован полностью.



**Рисунок 1.** Микрофотография среза кожи в области ожога в группе наблюдений с применением эктоина. Под струпом хорошо визуализируется тонкий новообразованный эпидермис. Окрашено гематоксилином и эозином. (Ув \* 200)

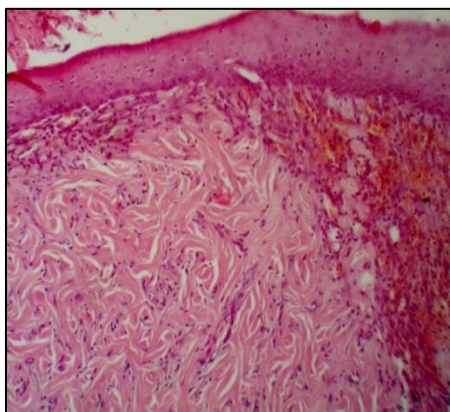
На поверхности среза кожи в области ожоговой раны визуализируется струп, под которым находится тонкий слой новообразованного эпидермиса. Послойное строение эпидермиса сохранено, хорошо выражено три слоя. В базальном слое клетки высокой призматической формы. Среди базальных эпителиоцитов определяется большое количество лимфоцитов. В шиповатом слое форма клеток полигональная, с хорошо визуализируемыми межклеточными границами. В наружном слое клетки уплощенные с вынутыми ядрами. Роговой слой не выражен, роговых чешуек нет, что свидетельствует о недостаточной зрелости эпидермиса и полного восстановления его функций, в том числе процесса ороговения. В нижележащих слоях дермы в сосочковом слое наблюдается волокнистый остов состоит из зрелых коллагеновых волокон, имеющих все морфофункциональные критерии необходимые для формирования плотной неоформленной соединительной ткани дермы.

- *Эктоин-контроль.* При гистологическом изучении препаратов в группе наблюдений эктоин-контроль было выявлено что на поверхности кожи в области ожога находится струп, превосходящий в 3-4 раза по толщине в сравнении с опытной группой. Эпителизации под струпом нет. На протяжении большой площади наблюдаются многочисленные очаги некроза. В глубоких слоях дермы отек, инфильтрация лейкоцитами. Встречаются участки некроза и пропитывания фибрином. На территории, прилегающей к зоне ожога эпидермис сохранен, слои тонкие, хорошо визуализируются. Однако, в нижележащей дерме коллагеновые волокна, набухшие и утолщенные, расположены хаотично и разнонаправленно, межволоконные промежутки широкие. Определяется очаговая круглоклеточная инфильтрация.



**Рисунок 2.** Микрофотография зоны ожогового дефекта кожи в группе с применением эктоина - контроль. Эпителизации под струпом нет. На протяжении большой площади наблюдаются многочисленные очаги некроза. В глубоких слоях дермы отек, инфильтрация лейкоцитами. Встречаются участки некроза и пропитывания фибрином. Окрашено гематоксилином и эозином. (Ув. x 200)

- **Контрактубекс-опыт.** В препаратах в области ожога на поверхности определяется полная эпителизация эпидермиса.

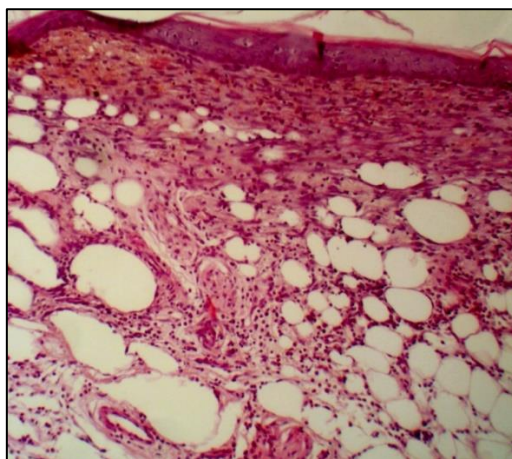


**Рисунок 3.** Микрофотография зоны ожогового дефекта кожи в группе с применением контрактубекса. Наблюдается полная регенерация ожогового дефекта. В эпидермисе наблюдается полное восстановление структурно- функциональной организации. В дерме продолжают сохраняться локальные очаги кровоизлияний и грануляционной ткани. Окрашено гематоксилином и эозином. (Ув. x 200)

Эпителий толстый, послойное строение сохранено. В некоторых эпителиоцитах в их ядрах, выражены явления кариопикноза. В зоне эпителизации или соединительнотканного рубца волосяные фолликулы не визуализируются. Следует отметить наличие рогового слоя эпидермиса и роговых чешуек на его поверхности, что свидетельствует о восстановлении процесса ороговения. В подлежащей дерме находится большое количество новообразованных кровеносных сосудов, с явлениями кровоизлияний в окружающую ткань. Коллагеновые волокна дезинтегрированы.

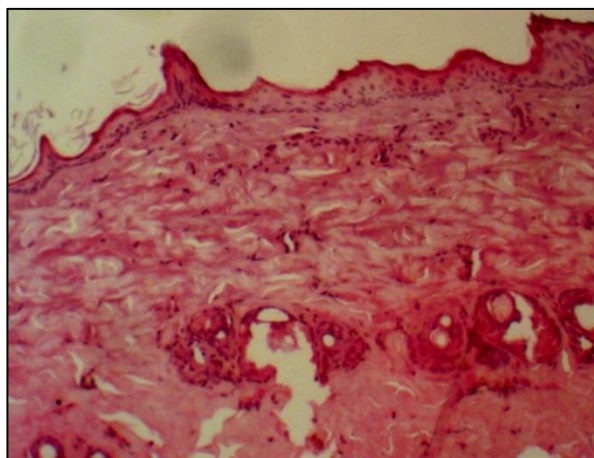
- **Контрактубекс-контроль.** В участках ожогового дефекта послойное строение кожи восстановлено. Струпа в области зоны повреждения нет. Происходит полное восстановление эпидермиса над зоной ожоговой раны. Многослойный плоский неороговевающий эпителий имеет послойное строение, слои четко дифференцированы. В дерме наблюдается жировое перерождение дермы. Новообразованные волокна тонкие, хаотично расположенные. Клеточный компонент преобладает на волокнистом. Среди клеток преобладают лимфоциты и фибробласты.





**Рисунок 4.** Микрофотография зоны ожогового дефекта кожи в группе с применением контрактубекса-контроль. Наблюдается полное восстановление пространственной организации кожи в зоне ожогового дефекта. Клеточный компонент преобладает над волокнистым, в поле зрения визуализируются агранулоциты и клетки фибробластического ряда. Окрашено гематоксилином и эозином. (Ув. х 200)

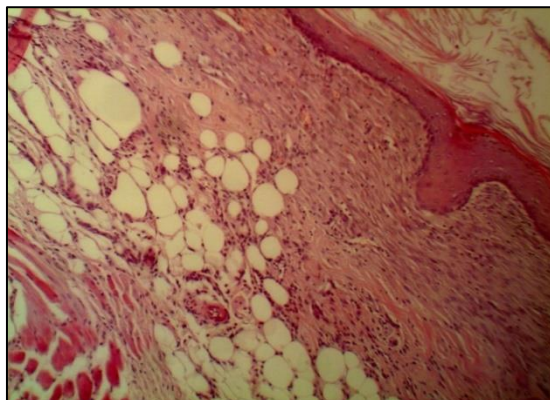
- **Актовегин-опыт.** В месте ожога визуализируется тонкий новообразованный слой эпидермиса, без четкого разделения его на слои. Дериваты кожи сохранены, что может свидетельствовать о небольшой глубине ожога. В нижележащей дерме выражены явления отека, коллагеновые волокна расположены хаотично и разнонаправлено. Следует отметить об отсутствии хорошо выраженной структурности в соединительнотканном остове дермы.



**Рисунок 5.** Микрофотография зоны ожогового дефекта кожи в группе с применением актовегина. Полная регенерация ожогового дефекта раны. Новообразованный эпидермис тонкий с хорошо выраженной citoархитектоникой. В подлежащей дерме определяется деструктуризация волокнистого остова соединительной ткани. Окрашено гематоксилином и эозином. (Ув. х400)

- **Актовегин-контроль.** Изучение микропрепаратов в контрольной группе выявило наличие полной регенерации кожного покрова в месте ожоговой раны. Многослойный плоский неороговевающий эпителий имеет хорошо выраженное послойное строение. Роговой слой достаточно хорошо выражен и образован роговыми чешуйками. При этом, на фоне полной регенерации эпителия в дерме наблюдается наличие незрелой грануляционной ткани с фибриноидным и геморрагическим пропитыванием. Плотность клеток в области ранее существовавшего ожогового дефекта высокая. Клеточный

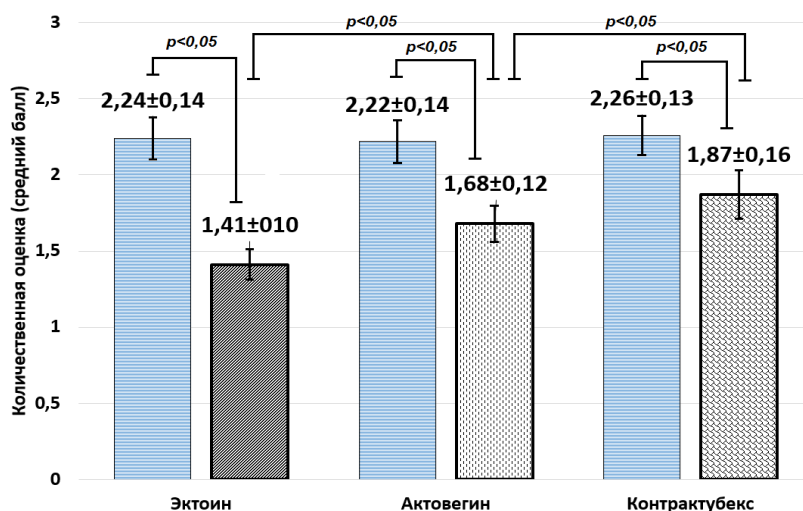
компонент преобладает над волокнистым. В нижележащей гиподерме определяются обширные участки, содержащие белую жировую ткань.



**Рисунок 6.** Микрофотография зоны ожогового дефекта кожи в группе с применением актовегина-контроль. На фоне полной регенерации эпителия в дерме наблюдается наличие незрелой грануляционной ткани с фибриноидным и геморрагическим пропитыванием. Клеточный компонент преобладает над волокнистым. Окрашено гематоксилином и эозином. (Ув. x 200)

#### Сравнительная количественная оценка.

При анкетировании экспертной комиссии в каждой группе был определен средний балл. Выяснилось, что наилучшую гистологическую картину термически поврежденных тканей продемонстрировали животные, получавшие эктоин. Менее значимое, но выраженное репаративное действие наблюдалось в гистологических образцах группы, получавшей актовегин. Наименее значимый репаративный эффект продемонстрировал контрактубекс.



**Рисунок 7.** Результаты балльной оценки микропрепаратов кожи экспертной комиссией

**Примечание:** голубые столбики (слева) – контроль; серые столбики (справа) – опыт.

**Вывод.** Наилучшие результаты были получены при наружном использовании геля эктоина. По результатам гистологического исследования термическое повреждение в данной группе было менее выражено, чем в группе контроля. Меньшее, но значимое репаративное действие проявил гель актовегина. Наконец, наименьшую эффективность продемонстрировал гель контрактубекс.

## Список литературы

1. Уметалиева, А. Б. Архитектоника кожи при термических ожогах на фоне применения хитозана и гиалуроновой кислоты / А. Б. Уметалиева, П. А. Елясин // Медицина и образование в Сибири. – 2013. - №6.
2. Bownik, A. Ectoine as a promising protective agent in humans and animals / A. Bownik, Z. Stepniewska // The Journal of Institute for Medical Research and Occupational Health. – 2016. - №67(4). – P. 260-265.
3. Some systemic effects of deuterium depleted water on presenile female rats / S.S. Dzhimak, A.I. Shikhliarova, G.V. Zhukova, A.A. Basov, O.I. Kit, L.V. Fedulova, T.A. Kurkina, E.A. Shirnina, T.P. Protasova, M.G. Baryshev, A.A. Timakov // Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products. - 2018. - Vol. 13. №3. P. 83494. doi: 10.5812/jjnpp.83494.
4. Стимуляция репарации в модели линейной раны у крыс гелем с бишофитом / Ю.В. Степенко, В.О. Солдатов, М.А. Затолокина, А.В. Майорова, Б.Б. Сысуев, А.Н. Демиденко, Е.Н. Ивахно, М.В. Сарычева, М.В. Покровский // Фармация и фармакология. – 2019. № 7(1). – С. 42-52. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-1-42-52>.
5. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / Kalmykov, V.A., Kusov, P.A., Yablonskaia, M.I., Korshunov, E.N., Korshunova, D.S., Kubekina, M.V., Silaeva, Y.Y., Deykin, A.V., Lukyanov, N.E. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 97- 104. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.32209>
6. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and Cardioprotective Activity and Its Molecular Mechanisms of Action (Part II) / S. Bogus, P. Galenko-Yaroshevsky, K. Suzdalev, G. Sukoyan, V. Abushkevich, V. Soldatov // Research Results in Pharmacology. – 2018. - № 4(3). - С. 73-86. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.30329>
7. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresyphkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т.4, №2. – С. 11-18. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27221>
8. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / Danilenko L.M., Skachilova S.Ya., Nadezhdin S.V., Timokhina A.S., Shcheblykina O.V., Kotelnikova A.S. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 125-132. doi 10.3897/rrpharmacology.4.28414
9. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O. Molchanova, T. Pokrovskaya, S. Povetkin, K. Reznikov // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т.2, №1. – С. 9-15.
10. Correction of Retinal Angiopathy of Hypertensive Type by Minoxidil, Sildenafil in Experiment / A.A. Peresyphkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 34-44.

## ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКТОИНА НА МОДЕЛИ КАРРАГЕНИНОВОГО ОТЕКА У КРЫС

Дудченко О.В.<sup>1</sup>, Колесниченко П.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский Государственный Национальный Исследовательский  
Университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В настоящее время остается актуальным вопрос о распространении заболеваний, сопровождающихся воспалением и отеком кожных покровов. Несмотря на развитие молекулярной биологии и фармакологии [1, 2], широкое распространение рекомбинантных препаратов и стремительное развитие технологий поиска инновационных средств [3-7], не теряет своей актуальности изучение классических лекарственных веществ [8-10]. Ведется поиск и разработка новых субстанций, которые при минимальных побочных эффектах и нежелательных реакциях способны оказывать более выраженный и стойкий противовоспалительный эффект, снижать типичные проявления воспалительных реакций. Целесообразно разрабатывать препараты, которые помимо основного действия, обладают и дополнительными свойствами: увлажняющими, защитными, в том числе и от ультрафиолета. Мы оценили влияние на воспаление геля на основе эктоина, обладающего вышеперечисленными свойствами, на примере каррагенинового отека у крыс [11].

**Материалы и методы исследования.** После измерения объема левой задней лапы, путем погружения в жидкость, находящуюся в мерном цилиндре наркотизированных (хлоралгидрат 300 мг/кг) самцов крыс (n=50) делили на 5 равных групп:

I – *контрольная группа* - имитация втирания препарата на область стопы левой задней конечности за 2 часа до и через 2 часа после инициации

II – *эктоин* – втирание 500 мг геля с эктоином на область стопы левой задней конечности за 2 часа до и через 2 часа после инициации

III – *хондроксид* – втирание 500 мг геля хондроксид на область стопы левой задней конечности за 2 часа до и через 2 часа после инициации

IV – *контрактубекс* – втирание 500 мг геля контрактубекс на область стопы левой задней конечности за 2 часа до и через 2 часа после инициации

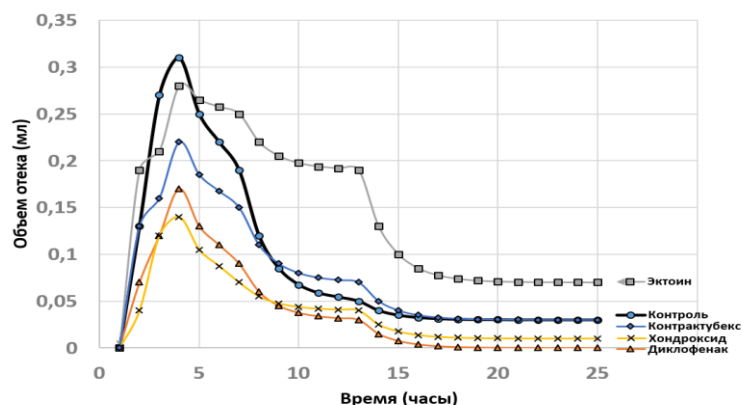
V – *диклофенак* - втирание 500 мг геля контрактубекс на область стопы левой задней конечности за 2 часа до и через 2 часа после инициации

Отек иницировали путем введения 0,1 мл 1% водного геля  $\lambda$ -каррагенина под подошвенный апоневроз левой задней конечности. Каррагенин является полисахаридом, продуцируемым некоторыми видами морских водорослей. При взаимодействии с тканями макроорганизма каррагенин стимулирует паттерн-распознающие рецепторы клеток врожденного иммунитета и способствует развитию выраженной воспалительной реакции, сопровождающейся классической пентадой: гиперемия, гиперальгезия, гипертермия, нарушение функции и отек. Модель с инъекцией раствора каррагенина является общепринятой при исследовании противовоспалительной активности фармакологических агентов.

Оценку противовоспалительного действия осуществляли путем сравнения объема конечностей до и через 1, 3, 6, 12 и 24 часа после инициации. Объем отека вычисляли как разницу между объемом конечности в исследуемой временной точке и объемом конечности до инициации отека.

Статистическую обработку проводили в программе STATISTICA 10.0 с использованием U-критерия Манна-Уитни.

**Результаты исследования.** Введение 0,1 мл 1% водного геля  $\lambda$ -каррагинина под подошвенный апоневроз привело к развитию выраженной воспалительной реакции. При этом, наибольшей степени выраженности отек достиг примерно к 3 часу после инициации.



**Рисунок 1.** Динамика объема отека стопы после инъекции 0,1 мл 1% раствора каррагинина под подошвенный апоневроз у разных экспериментальных групп.

Как видно из рисунка, наибольшую противовоспалительную активность продемонстрировал хондроксид. Примерно в равной степени снизил отек гель диклофенака. Тенденцию к развитию противовоспалительного эффекта продемонстрировал контрактубекс. Напротив, применение геля эктоина в данной модели продемонстрировало положительный флогогенный эффект. Так, к 12 часу после инициации отека, эктоин увеличил выраженность воспаления более чем в три раза.

**Выводы.** Проведенное исследование показало, что по степени противовоспалительного эффекта исследуемые препараты могут быть расположены в следующем ряду (по убыванию): Хондроксид > Диклофенак > Контрактубекс. Применение эктоина, в свою очередь, не только не снизило объем отека лапки, но и усилило воспалительную реакцию. Подобные результаты могут быть связаны с тем, что эктоин является продуктом жизнедеятельности бактерий и поэтому может выступать в качестве патоген-ассоциированного молекулярного паттерна.

### Список литературы

1. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V. Kalmykov, P. Kusov, M. Yablonskaia, E. Korshunov, D. Korshunova, M. Kubekina, Y. Silaeva, A. Deykin, M. Lukyanov // Research Results in Pharmacology. – 2018. - № 4(4) - P. 97-104. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.32209>
2. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / A.A. Buzov, A.L., Kulikov, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskii, O.A. Osipova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. - № 2 (1). – P.52-57.
3. Influence of deuterium depleted water on the isotope D/H composition of liver tissue and morphological development of rats at different periods of ontogenesis / A.A. Basov, A.A. Elkina, A.A Samkov., N.N. Volchenko, A.V. Moiseev, L.V. Fedulova, M.G. Baryshev, S.S. Dzhimak // Iranian Biomedical Journal. - 2019. - Vol. 23. №2. - P. 129-141. DOI: 10.29252/23.2.129.
4. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4. №1. – С. 81-86. doi 10.3897/rrpharmacology.4.25530

5. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, A.N. Tishin, D.A. Kostina // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 63-66.

6. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators / S.A. Shahmardanova, O.N. Gulevskaya, P.A. Galenko-Yaroshevsky, P.D. Kolesnichenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 95-102.

7. Pharmacokinetic studies derived indole SS-68 with antiarrhythmic and antianginal properties / P.A. Galenko-Yaroshevsky, A.L. Kulikov, D.V. Vankov, T.V. Avtina, K.F. Suzdalev, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 20-24.

8. Стимуляция репарации в модели линейной раны у крыс гелем с бишофитом / Ю.В. Степенко, В.О. Солдатов, М.А. Затолокина, А.В. Майорова, Б.Б. Сысуев, А.Н. Демиденко, Е.Н. Ивахно, М.В. Сарычева, М.В. Покровский // Фармация и фармакология. – 2019. № 7(1). – С. 42-52. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-1-42-52>.

9. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresypkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 11-18. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27221>

10. Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues / A.P. Tarasova., L.M. Danilenko., L.N. Sernov, A.P. Tarasova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 132-150.

11. Novel effects of ectoine, a bacteria-derived natural tetrahydropyrimidine, in experimental colitis / H. Abdel-Aziz, W. Wadie, D. M. Abdallah, G. Lentzen, M. T. Khayyal // Phytomedicine. – 2013. – Т. № 20(7). – С. 585-591.

## **СРАВНЕНИЕ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ И ВРАЧЕЙ ПО НЕКОТОРЫМ ВОПРОСАМ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

*Дудченко О.В.<sup>1</sup>, Михно А.В.<sup>2</sup>, Гаврилова А.А.<sup>1</sup>, Филиниченко Т.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup> ООО «МАКСБелмед», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Бронхиальная астма – это заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Симптомы могут варьироваться по интенсивности и длительности, в основном это одышка, свистящее дыхание, стеснение в груди, кашель [1, 2-9].

По статистике в мире в 2015 г. произошло 383 000 случаев смерти, вызванных астмой [1, 3]. Таким образом, астма остается важной социально-медицинской проблемой, вовлекающей в коморбидный каскад целый ряд смежных медицинских дисциплин и состояний [1-15].

**Цель.** Определить уровень знаний в некоторых базисных вопросах терапии бронхиальной астмы у студентов V-VI курсов медицинских вузов и врачей терапевтического профиля.

**Материалы и методы.** Было проведено анонимное мультицентровое анкетирование в рамках серии проектов по определению уровней знаний медицинских

работников [16-22]. В рамках текущего проекта («ASSA-II»), начатого в 2017 году, были опрошены студенты и врачи городов Белгород, Воронеж, Днепр, Челябинск, Краснодар, Смоленск, Саратов и Липецк. Для анкетирования студентов была разработана оригинальная анкета на основе и в соответствии с положениями руководства GINA-2014-2017 [1]. В данной работе представлены результаты по вопросам, касающимся лечения приступа удушья и базисной терапии астмы средней степени тяжести.

**Результаты исследования.** В анкетировании, на момент проведения данной работы, принял участие 249 студент и 219 врачей. На вопрос по выбору препарата для первого шага в лечении приступа удушья правильно ответили 77,7% студентов (от 70,2% до 93,8% в разных группах) и 84,6% врачей (от 77,0 % до 100% в разных группах),  $r_{\text{врачи-студенты}} > 0,05$ .

Также респондентам предлагалось подобрать базисную терапию для БА средней тяжести. Возможные варианты ответа: ИГКС + эуфиллин, ИГКС +  $\beta_2$ -агонист длительного действия (правильный вариант), Эуфиллин +  $\beta_2$ -агонист длительного действия, М-холинолитик +  $\beta_2$ -агонист длительного действия, затрудняюсь ответить. Правильный ответ дали 75,9% студентов (от 52,4% до 87,5% правильных ответов в разных группах) и 91,2% врачей (от 77,8% до 100% в разных группах),  $r_{\text{врачи-студенты}} > 0,001$ .

**Выводы.** Проведенное анкетирование студентов старших курсов медицинских вузов и врачей терапевтического профиля выявило средний уровень базовых знаний по вопросам терапии БА. Следует подчеркнуть, что врачи с большинством вопросов справились лучше студентов, что может говорить об отсутствии практического опыта у студентов.

#### Список литературы

1. Global Initiative for asthma: Dissemination and Implementation of asthma guidelines Report. - 2014-2018. www.ginasthma.com.
2. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC) / A.W. Stewart, E.A. Mitchell, N. Pearce, D.P. Strachan, S.K. Weilandon // International Journal of Epidemiology. – 2001. – Vol. 30, №1. – P. 173-179. DOI: 10.1093/ije/30.1.173.
3. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / N. Pearce, N. Ait-Khaled, R. Beasley, J. Mallol, U. Keil, E. Mitchell // Thorax – 2007. – Vol. 62, №9. – P. 758–766.
4. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков / Л.С. Намазова-Баранова, Л.М. Огородова, А.Ю. Томилова, И.А. Деев., А.А. Алексеева., Е.А. Вишнева, И.А. Громов, Т.А. Евдокимова, Е.М. Камалтынова, И.Л. Коломеец // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Vol. 6, №3. – P. 59–55.
5. Derivatives of 5-hydroxynicotinic acid: new compounds with cardioprotective action / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, O.G. Kesarev, L.N. Sernov // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. 640-646. <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v11i03.1472>.
6. Оценка базовых знаний в вопросах ХОБЛ у врачей терапевтического профиля. Текущие результаты проекта ASCO-II / Р.А. Бонцевич, Т.С. Филиниченко, А.А. Гаврилова, Г.Г. Прозорова, О.Г. Компаниец, Н. А. Зубарева, Т.М. Шагиева, Е.В. Лучинина, А. А. Кириченко, Е.Ю. Эбзеева, О.А. Осипова, Е.В. Милютинина // Врач. – 2018. – Т.29, №12. – С. 46–50.
7. Pleyotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K.

Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-3-13.

8. Influence of deuterium depleted water on the isotope D/H composition of liver tissue and morphological development of rats at different periods of ontogenesis / A.A. Basov, A.A. Elkina, A.A. Samkov., N.N. Volchenko, A.V. Moiseev, L.V. Fedulova, M.G. Baryshev, S.S. Dzhimak // Iranian Biomedical Journal. - 2019. - Vol. 23. №2. - P. 129-141. DOI: 10.29252/23.2.129.

9. Evaluation of cardioprotective effects of the incretinmimetics exenatide and vildagliptin in the experiment / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, I.A. Tatarenkova, A.V. Khavansky, A.S. Timokhina, A.P. Dovgan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С.57-63. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57-63.

10. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / L.M. Danilenko, S.Ya. Skachilova, S.V. Nadezhdin, A.S. Timokhina, O.V. Shcheblykina, A.S. Kotelnikova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 125-132. doi 10.3897/rrpharmacology.4.28414.

11. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4. №1. – С. 81-86. doi 10.3897/rrpharmacology.4.25530

12. Approaches to antibiotic therapy in patients with calculous pyelonephritis, undergoing in-patient treatment in the department of urology / N.G. Filippenko, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, S.A. Batishchev, T.I. Kulchenkova, V.P. Lihodedova, J.S. Urojevskaya // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1 – С. 73-78. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-73-78.

13. Malorodova, T.N. Analysis of structure and antimicrobial resistance pathogens in patients with acute necrotizing pancreatitis / T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, J.S. Urojevskaya // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Vol. 8, № 3 – P. 15170-15174.

14. Correction of Retinal Angiopathy of Hypertensive Type by Minoxidil, Sildenafil in Experiment / A.A. Peresypkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 34-44.

15. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №3. – С. 95-100. DOI: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-95-100.

16. Бонцевич, Р. А. Оценка знаний студентов-стоматологов старших курсов и стоматологов-интернов в вопросах антимикробной химиотерапии / Р. А. Бонцевич, К. В. Щуровская, Т. Г. Покровская // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – Т. 1, №4. – С. 61-68. doi: 10.18413/2313-8971-2015-1-4-61-68.

17. Оценка знания студентами старших курсов вопросов антимикробной химиотерапии / Р.А. Бонцевич, К.В. Щуровская, Т.Г. Покровская, Г.А. Батищева, Н.Ю. Гончарова // Клиническая микробиологическая антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18. № 3. - С.226-230.

18. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia. Current results of the KNOCAP project / R.A. Bontsevich, T.S. Filinichenko, A.A. Gavrilova, N.Y. Goncharova, O.V. Myronenko, O.G. Kompaniets, E.V. Luchinina, T.M. Shagieva, G.G. Ketova, E.V. Eliseeva, G.M. Bikkinina, M.L.



Maximov, O.A. Osipova, K.V. Shchurovskaya, A.A. Leonov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №3. – С. 27-36. DOI: 10.3897/rrpharmacology.4.29454.

19. Assessment of senior medical care majors' knowledge in antimicrobial chemotherapy / R. A. Bontsevich, J. A. Kirienko, V. E. Bogatova, E. V. Miliutina, V. S. Kovalenko, A. A. Melnichenko, G. A. Batishcheva, N. Y. Goncharova, A. V. Agapov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 107–113. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31960>

20. Comparative assessment of physicians' and senior medical students' basic knowledge in treatment of chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Bontsevich, T.S. Filinichenko, Y.R. Vovk, A.A. Gavrilova, G.G. Prozorova, N.Y. Goncharova, O.V. Cherenkova, O.G. Kompaniets, A.A. Kirichenko, E.Y. Ebzeeva, G.G. Ketova, V.O. Barysheva, E.V. Myronenko, E.V. Milutina, T.M. Shagieva, E.V. Luchinina, I.P. Galkina, V.A. Nevzorova // Research Results in Pharmacology. – 2019. – Т. 5, №1. – С. 67–75. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.34072>.

21. Assessment of physicians' and medical majors' knowledge of asthma basics: Current results of the ASSA-II study / R.A. Bontsevich, A.V. Mikhno, O.V. Dudchenko, G.A. Batisheva, G.G. Prozorova, T.M. Shagieva, E.V. Miliutina, Y.M. Dronova, O.V. Myronenko, G.G. Ketova, V.O. Barysheva, E.V. Luchinina, I.P. Galkina, O.G. Kompaniets, Z.S. Zhdanova, E.Y. Ebzeeva, I.F. Krotkova, G.M. Bikkinina, M.L. Maximov, E.N. Bochanova, U.M. Tilekeeva // Research Results in Pharmacology. – 2019. – Т. 5, №2. – С. 79–88. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.36621>.

22. Оценка уровня базовых знаний по бронхиальной астме у студентов старших курсов – финальные результаты исследования ASSA / Бонцевич Р.А., Михно А.В., Щуровская К.В., Гончарова Н.Ю., Феоктистова Ю.В., Попова Е.А., Лучинина Е.В., Барышева В.О., Малкина М.И., Компаниец О.Г., Батищева Г.А., Елисеева Е.В., Кетова Г.Г., Покровская Т.Г. // Фарматека – 2019 – Т. 26 №5 – С. 102–9. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.102-109>

## ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ГИДРАЗИНА В ТЕСТЕ «ГОРЯЧАЯ ПЛАСТИНКА»

*Жданова Ж.С.<sup>1</sup>, Довгань А.П.<sup>1</sup>, Юракова А.В.<sup>1</sup>, Баламутова Т.И.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Количество пациентов с хронической болью растет в геометрической прогрессии [1-5]. За последние 30 лет количество НПВС значительно возросло и в настоящее время данная группа насчитывает большое число препаратов, отличающихся по особенностям действия и применения [6, 7]. С практической точки зрения важным является то, что препараты, относящиеся к одной и той же группе и даже близкие по химической структуре, несколько различаются как по силе эффекта, так и по частоте развития и характеру нежелательных реакций. Перспективным направлением современной фармакологии является поиск новых низкодозовых НПВС [8-11].

**Цель исследования:** исследование анальгетической активности субстанций производных гидразина под лабораторным шифром ССК -475 и салициловой кислоты - ЛХТ 6-16 в тесте «горячая пластинка».

**Материалы и методы исследования.** Исследование оригинальных субстанций было проведено на 130 беспородных черных мышах обоего пола массой 20±2 г., в

дозировках 10, 20, 30, 40, 50 мг/кг [12-14]. Референсный препарат для производного салициловой кислоты - ацетилсалициловая кислота (Renewal, Россия) в дозировке 40 мг/кг, для ССК -475 – метамизол натрия («Анальгин» Renewal, Россия) в дозировке 50 мг/кг. Дозировка референсных препаратов была эквивалентна терапевтической дозе взрослого человека, с учетом межвидового переноса доз [15, 16].

**Результаты исследования.** С учетом фармакокинетики за 30 минут допомещения животного на пластину, нагретую до 55 градусов исследуемые субстанции в скрининговых дозировках и референсные препараты вводили внутривенно. регистрировали время до появления поведенческой реакции на болевое раздражение – первое облизывание лапок (сек.) [17, 18]. При этом остальные поведенческие реакции игнорировали. О наличии анальгетического действия судили по увеличению времени пребывания животного на горячей пластине. В таблицах 1, 2 представлены полученные данные.

**Таблица 1.** Анальгетическая активность производного гидразина в скрининговых дозировках и референсного препарата «Анальгин»

Экспериментальные соединения, дозировка	Время до оборонительного рефлекса, сек.
Контроль	8,3±1,5
Анальгин, 50 мг/кг	11,4±2,2
ССК-475, 10 мг/кг	10,2±1,8**
ССК-475, 20 мг/кг	11,2±2,2**
ССК-475, 30 мг/кг	12,4±2,2**
ССК-475, 40 мг/кг	12,9±2**
ССК-475, 50 мг/кг	13,8±2,5**

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с интактной группой; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с анальгином.

В дозировке 30 мг/кг ССК-475 оказывает достоверно выраженное анальгезирующее действие, которое в 1,5 раза выше по сравнению с интактными животными и в 1,2 раза по сравнению с препаратом референс «Анальгин» в дозировке 50 мг/кг.

**Таблица 2.** Анальгетическая активность производного гидразина в скрининговых дозировках и референсного препарата «Анальгин»

Экспериментальные соединения, дозировка	Время до оборонительного рефлекса, сек
Контроль	8,3±1,5
Ацетилсалициловая кислота, 40 мг/кг	10,9±2,1
ЛХТ 6-16, 10 мг/кг	8,4±1,2**
ЛХТ 6-16, 20 мг/кг	9,9±2**
ЛХТ 6-16, 30 мг/кг	10,5±2**
ЛХТ 6-16, 40 мг/кг	11,4±1,8**
ЛХТ 6-16, 50 мг/кг	12,2±1,7**

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с интактной группой; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с ацетилсалициловой кислотой

ЛХТ 6-16 оказывает анальгетический эффект в тесте «горячая пластина». В дозировке 40 мг/кг производное салициловой кислоты достоверно увеличивает время пребывания животного на горячей пластине ( $p < 0,05$ ), которое в 1,5 раза выше, чем у интактных животных.

**Выводы:** исследуемые соединения оказывают анальгетический эффект в тесте «горячая пластина», достоверно увеличивая время до оборонительного рефлекса.

## Список литературы

1. Search and Evaluation of Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Parameters of Selective Blocker of TRPA1 ion Channels from the Group of Substituted Pyrazinopyrimidinones / Beskhmel'nitsyna E.A., Kravchenko D.V., Sernov L.N. [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т.4, №3. – С. 49-62.
2. Studying dosedependentendothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteineinduced endothelial dysfunction / Yakushev V.I., Filippenko N.G., Kizilova I.V. [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. –2016. – Vol. 2, №1 (2). – С. 42-45
3. Ion channel TRPA1 is a promising therapeutic target for treatment of pain / Beskhmel'nitsyna E.A., Korokin M.V., Avtina T.V. [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – Т. 1, №1. – С. 20-22.
4. Analysis of dynamics of antibiotic resistance of pathogens in patients with diabetic foot syndrome undergoing in-patient treatment / Batishcheva G.A., Malorodova T.N., Pokrovskaya T.G. [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 46-51.
5. Approaches to antibiotic therapy in patients with calculous pyelonephritis, undergoing in-patient treatment in the department of urology / N.G. Filippenko, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1 – С. 73-78.
6. Исследование анальгетической и противовоспалительной активности новогонепиоидного анальгетика на основе селективного ингибитора ионных каналов TRPA1 / Бесхмельницына Е.А., Покровский М.В., Должиков А.А. [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – 26 (1) – С.77-87.
7. Ion channel TRPA1 is a promising therapeutic target for treatment of pain / E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – V.1, №4 (6). – P.21-24
8. Study to Investigate the anti-inflammatory effect of Codelac® Broncho with Thymus Serpyllum (elixir) in comparison with reference drug Fenspiride (syrup) using acute Carrageenan-induced Paw Inflammation Model / Kolesnichenko P.D., Peresypkina A.A., Poromov A.A. [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2019. – Т. 5, № 1. – С. 45-52.
9. Search and evaluation of pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of selective blocker of TRPA<sub>1</sub> ion channels from the group of substituted pyrazinopyrimidinones / Beskhmel'nitsyna E.A., Kravchenko D.V. [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №3.- С.49-62.
10. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia: Current results of the KNOCAP project / Bontsevich RA, Filinichenko TS, Gavrilova AA. [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т.4, №3, – С.27-36.
11. Endothelial dysfunction: comparative evaluation of ultrasound dopplerography, laser dopplerflowmetry and direct monitoring of arterial pressure for conducting pharmacological tests in rats / Soldatov V.O., Malorodova T.N., Balamutova T.I. [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т.4, №1. – С.73-80.
12. The analysis of preferences of obstetriciansgynecologists and therapists of belgorod region in heartburn and constipation treatment in pregnant women in comparison with all-russian data / Chuhareva N, Bontsevich R, Esayan R. [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2016. – Т2, №4. – С.68-72.

13. Pharmacological protection of the ischemic myocardium by derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate and evaluation of their antioxidant activity / Skachilova S, Danilenko L, Kesarev O // Research Results in Pharmacology. – 2016. – Т1, №1. – С.23-27.
14. Approaches to antibiotic therapy in patients with calculous pyelonephritis, undergoing in-patient treatment in the department of urology / N.G. Filippenko, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya. [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1 – С. 73-78.
15. Analysis of structure and antimicrobial resistance pathogens in patients with acute necrotizing pancreatitis / T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, J.S. Urojevskaya [et al.] // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Т. 8, №3 – С. 15170-15174.
16. Analysis of dynamics of antibiotic resistance of pathogens in patients with diabetic foot syndrome undergoing in-patient treatment / Batishcheva G.A., Malorodova T.N., Pokrovskaya T.G. [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 46-51.
17. Diabetic foot syndrome: importance of microbiological monitoring and antimicrobial penetration of chemotherapeutic agents into the soft tissue lower limb in determining the treatment / Malorodova T.N., Pokrovskaya T.G., Kazakova E.E. [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 91-98.
18. Waddell G. Occupational health guidelines for the management of low back pain at work: evidence review / Waddell G., Burton A.K. // Occup. Med. – 2001. – Т. 51, № 2. – С. 124-135.

### **ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ГИДРАЗИНА В ТЕСТЕ «УКСУСНЫЕ КОРЧИ»**

*Жданова Ж.С.<sup>1</sup>, Довгань А.П.<sup>1</sup>, Юракова А.В.<sup>1</sup>, Михно А.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>1</sup>ООО «МАКСБелмед», поликлиника «Гармония Здоровья», г.Белгород, РФ

**Актуальность.** Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) - являются самыми востребованными препаратами в современном мире [1-4]. При общей тенденции к старению человеческого общества растет и число пациентов, нуждающихся в применении НПВС. Большая "популярность" НПВС объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносят облегчение больным с соответствующими симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые отмечаются при многих заболеваниях [5-8]. Во всем мире проводятся исследования в области фармакологии и фармакотерапии болевого синдрома, а одна из главных проблем современной фармакологии - поиск низкодозовых НПВС с минимальными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта [9-11].

**Цель исследования** – исследование анальгетической активности субстанций производных гидразина под лабораторным шифром ССК -475 и салициловой кислоты - ЛХТ 6-16 в тесте «уксусные корчи».

**Материалы и методы исследования.** Исследование оригинальных субстанций было проведено на 130 беспородных черных мышах обоего пола массой 20±2 г., в дозировках 10, 20, 30, 40, 50 мг/кг. Референсный препарат для производного салициловой кислоты - ацетилсалициловая кислота (Renewal, Россия) в дозировке 40 мг/кг, для ССК - 475 – метамизол натрия («Анальгин» Renewal, Россия) в дозировке 50 мг/кг [12,13].

Дозировка референсных препаратов была эквивалентна терапевтической дозе взрослого человека, с учетом межвидового переноса доз.

**Результаты исследования.** За 30 минут довнутрибрюшинного введения 0,75% раствора уксусной кислоты в объеме 0,1 мл исследуемые субстанции в скрининговых дозировках и референсные препараты вводили внутривентриально. Количество корчей подсчитывали на протяжении 20 минут. В таблицах 1, 2 представлены полученные данные.

**Таблица 1.** Анальгетическая активность производного гидразина в скрининговых дозировках и референсного препарата «Анальгин».

Экспериментальные соединения, дозировка	Абсолютное число корчей, М±m
Интактные	27±3,3
Анальгин 50 мг/кг	16,4±3,7
ССК-475, 10 мг/кг	17,5±3,7**
ССК-475, 20 мг/кг	17±2,2**
ССК-475, 30 мг/кг	14,9±1,4**
ССК-475,40 мг/кг	11,6±1,5**
ССК-475, 50 мг/кг	10,8±1,5**

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с интактной группой; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с анальгином.

**Таблица 2.** Анальгетическая активность производного салициловой кислоты в скрининговых дозировках и референсного препарата «Ацетилсалициловая кислота».

Экспериментальные соединения, дозировка	Абсолютное число корчей, М±m
Интактные	27±3,3
Ацетилсалициловая кислота 40 мг/кг	17,2±1,8
ЛХТ 6-16, 10 мг/кг	19±1,8**
ЛХТ 6-16, 20 мг/кг	17,9±1,2**
ЛХТ 6-16, 30 мг/кг	16,7±1,3**
ЛХТ 6-16, 40 мг/кг	12,3±2,1**
ЛХТ 6-16, 50 мг/кг	10,9±2,1**

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с интактной группой; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с ацетилсалициловой кислотой.

Исходя из полученных данных оба соединения проявляют анальгетическую активность достоверно снижая количество корчей. ССК-475 снижает количество корчей в дозировке 50мг/кг в 2,5 раза по сравнению с интактной группой и на 65,9% по сравнению с группой анальгина. ЛХТ 6-16 в дозировке 50 мг/кг снижает количество корчей в 2,47 раза и на 63,4% в сравнении с группой ацетилсалициловой кислоты.

**Выводы.** Оба исследуемых соединения в тесте «уксусные корчи» проявляют хорошую анальгетическую активность, и могут быть рекомендованы для дальнейшего исследования.

#### Список литературы

1. Исследование анальгетической и противовоспалительной активности новогонепиоидного анальгетика на основе селективного ингибитора ионных каналов TRPA1 / Бесхмельницына Е.А., Покровский М.В., Должиков А.А. [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – 26 (1) – С.77-87.
2. Ion channel TRPA1 is a promising therapeutic target for treatment of pain / E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – Т. 1, №4. – С.21-24

3. Study to Investigate the anti-inflammatory effect of Codelac® Broncho with Thymus Serpyllum (elixir) in comparison with reference drug Fenspiride (syrup) using acute Carrageenan-induced Paw Inflammation Model / Kolesnichenko P.D., Peresyphkina A.A., Poromov A.A. [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2019. – T. 5, № 1. – C. 45-52.
4. Search and evaluation of pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of selective blocker of TRPA<sub>1</sub> ion channels from the group of substituted pyrazinopyrimidinones / Beskhmel'nitsyna E.A., Kravchenko D.V. [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2018. – T. 4, №3.- C.49-62.
5. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia: Current results of the KNOCAP project / Bontsevich RA, Filinichenko TS, Gavrilova AA. [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2018. – T.4, №3, – C.27-36.
6. Endothelial dysfunction: comparative evaluation of ultrasound dopplerography, laser dopplerflowmetry and direct monitoring of arterial pressure for conducting pharmacological tests in rats / Soldatov V.O., Malorodova T.N., Balamutova T.I. [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2018. – T.4, №1. – C. 73-80.
7. The analysis of preferences of obstetriciansgynecologists and therapists of belgorod region in heartburn and constipation treatment in pregnant women in comparison with all-russian data / Chuhareva N, Bontsevich R, Esayan R. [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2016. – T2, №4. – C.68-72.
8. Pharmacological protection of the ischemic myocardium by derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate and evaluation of their antioxidant activity / Skachilova S, Danilenko L, Kesarev O // Research Results in Pharmacology. – 2016. – T1, №1. – C.23-27.
9. Approaches to antibiotic therapy in patients with calculous pyelonephritis, undergoing in-patient treatment in the department of urology / N.G. Filippenko, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya. [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – T. 3, №1 – C. 73-78.
10. Analysis of structure and antimicrobial resistance pathogens in patients with acute necrotizing pancreatitis / T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, J.S. Urojevskaya [et al.] // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – T. 8, №3 – C. 15170-15174.
11. Analysis of dynamics of antibiotic resistance of pathogens in patients with diabetic foot syndrome undergoing in-patient treatment / Batishcheva G.A., Malorodova T.N., Pokrovskaya T.G. [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – T. 2, №1. – C. 46-51.
12. Diabetic foot syndrome: importance of microbiological monitoring and antimicrobial penetration of chemotherapeutic agents into the soft tissue lower limb in determining the treatment / Malorodova T.N., Pokrovskaya T.G., Kazakova E.E. [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – T. 2, №2. – C. 91-98.
13. Waddell G. Occupational health guidelines for the management of low back pain at work: evidence review / Waddell G., Burton A.K. // Occup. Med. – 2001. – T. 51, № 2. – C. 124-135.

# ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ СОКРАТИМОСТИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МОНОКРОТАЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Загребельная А.В.<sup>1</sup>, Демченко С.А.<sup>1</sup>, Коклин И.С.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Исследование инновационных препаратов на молекулярном [1-3], тканевом [4], органном [5], системном [6, 7] и организменном [8-11] уровнях с оценкой их безопасности [16-18], являются неотъемлемой частью доклинических исследований [12-15]. При этом, особую актуальность приобретают исследования направленные на конкретные фармакологические мишени [19, 20].

В связи с этим, оценка количественных характеристик экспериментальных моделей формирования легочной гипертензии имеет большое значение.

Одной из наиболее распространенных моделей ЛГ является монокроталиновая модель легочной гипертензии. Монокроталин (МКТ) макроциклический пирролизидиновый алкалоид, экстрагированный из *Crotalaria spectabilis*. Многие пирролизидиновые алкалоиды, продукты тропических растений нескольких родов, токсичны для млекопитающих.

МКТ, вводимый в больших дозах (более 100 мг/кг, подкожно), как и многие другие токсины, вызывает некроз клеток печени. Однако в низких дозах (40-60 мг/кг, подкожно) МКТ селективно действует на эндотелий сосудов легких. Увеличение общей дозы МКТ приводит к нарушениям сосудов почек и тонкого кишечника. Сейчас общепринято мнение, что пневмотоксическим действием обладает не сам МКТ, а его производное, образующееся в печени, возможно, это дегидрогенированный продукт - монокроталин-пиррол. При введении животным МКТ-пиррол имеет более сильное токсическое действие на сосуды легких, чем МКТ, его действующая доза в 12-15 раз меньше, чем у его предшественника. Метаболит достигает легочных сосудов, накапливаясь в эритроцитах. В первую очередь метаболит МКТ действует на эндотелиальные клетки легочных сосудов, вызывая их воспаление с последующим ремоделингом сосудистой стенки [21].

**Цель.** Оценить параметры сократимости правого желудочка при моделировании монокроталиновой модели легочной гипертензии у крыс.

**Материалы и методы исследования.** В исследование участвовали 2 группы животных: Группа МКТ - животным вводился монокроталин 60 мг/кг (МКТ). Группа ВК - животные в течение 4-х недель находятся в виварии - возрастной контроль. В каждой группе использовалось по 10 животных.

Через четыре недели животных брали в физиологический эксперимент, в ходе которого животных катетезировали в бедренную вену и артерию и правый желудочек сердца для измерения: системного артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), давления в правом желудочке сердца (ПСД). Измерения проводили непрерывно посредством аппаратно-программного комплекса "Віорас" и компьютерной программы "AcqKnowledge".

После физиологического эксперимента производили взвешивание правого отдела сердца животных, как показатель развития гипертрофии. Кроме того, были сделаны гистологические препараты сосудов легких.

В качестве параметров, отражающих развитие легочной гипертензии использованы:

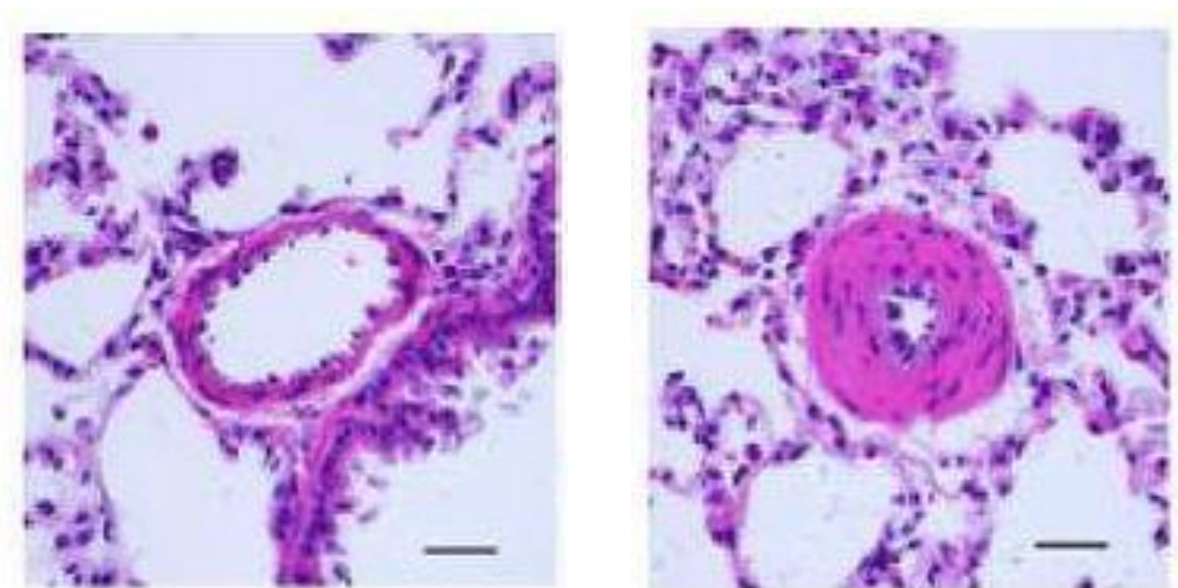
- систолическое давление в правом желудочке (мм. рт. ст);
- индекс Фултона – весовое отношение массы правого желудочка / левого желудочка и перегородки (%);
- индекс RV/BW (мг/г);
- индекс толщины стенки легочной артерии (%).

**Результаты исследования.** Моделирование монокроталиновой легочной гипертензии показало, что животные через 4 недели уменьшали прирост массы тела по сравнению с контролем.

Прямое измерение давления в правом желудочке показало, что при развитии монокроталиновой легочной гипертензии систолическое давление в правом желудочке увеличивалось до  $41,3 \pm 2,3$ , тогда как в контрольной серии составило  $23,0 \pm 1,2$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Одновременно увеличивались индекс Фултона с  $23,5 \pm 1,2$  до  $32,1 \pm 1,3$  %, индекс RV/BW с  $0,6 \pm 0,02$  до  $0,8 \pm 0,02$  мг/г и средняя толщина стенки легочной артерии с  $0,18 \pm 0,01$  до  $0,23 \pm 0,01$  %, соответственно при моделировании монокроталин-индуцированной легочной гипертензии.

Гистологическая картина гиперплазии мышечного слоя легочных сосудов представлена на рисунке 1.

**Выводы.** Полученные данные позволяют прийти к заключению о том, что на 28-е сутки после моделирования монокроталин-индуцированной легочной гипертензии развивается гипертрофия сосудистой стенки легочных артерий, повышение систолического давления в правом желудочке и закономерная динамика индексов Фултона и RV/BW.



**Рисунок. 1.** Гиперплазия гладкомышечной стенки легочной артерии (слева – контроль; справа – монокроталиновая легочная гипертензия).

### Список литературы

1. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V.A. Kalmykov, P.A. Kusov, M.I. Yablonskaia, E.N. Korshunov, D.S. Korshunova, M.V. Kubekina, Y.Y. Silaeva, A.V. Deykin, N.E. Lukyanov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 97- 104. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.32209>



2. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1 H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) / S.K Bogus, P.A. Galenko-Yaroshevsky, K.F. Suzdalev, G.V. Sukoyan, V.G. Abushkevich // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 133-150. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28592>
3. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124.
4. Pleyotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13.
5. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков, О.С. Гудырев, В.В. Гуреев, Т.А. Денисюк, Л.В. Корокина, Л.М. Даниленко, В.А. Рагулина, Е.А. Коновалова, А.С. Белоус // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2011. – Т. 152, №8. – С. 173-175.
6. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35.
7. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2007. – №3. – С. 17-20.
8. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.В. Артюшкова, М.В. Корокин, К.Е. Бобраков // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2008. – №3-4 (102-103). – С. 73-78.
9. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте / Е.В. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2010. – №3. – С. 5-10.
10. Экспериментальное изучение кардиопротекторного и эндотелиопротекторного действия макролидов и азалидов / Е.С. Черноморцева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова, В.В. Гуреев // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2009. – Т. 72, №2. – С. 29-31.
11. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 16-19.
12. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / M.V. Pokrovskii, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya, E.B. Artyushkova, E.N. Pashin, L.M. Danilenko, M.V. Korokin, A.S. Belous, L.V. Korokina, V.A. Malykhin, Ya.I. Zaloznykh, M.S. Brusnik, E.S. Zhavbert // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2009. – Т. 148, №3. – С. 514-517.
13. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А.

Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, В.И. Кочкаров, Л.М. Даниленко, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, №2. – С. 14-16.

14. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином при ишемии конечности pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia / И.М. Колесник, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, О.С. Гудырев, Л.М. Даниленко, М.В. Корокин, С.А. Алехин, А.П. Григоренко, О.А. Старосельцева, И.Н. Должикова, О.И. Братчиков, О.В. Молчанова, Д.А. Ефременкова, О.С. Полянская, В.А. Филимонов // Биомедицина. – 2011. – №4. – С. 90-92.

15. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension / L.V. Korokina, N.I. Zhernakova, M.V. Korokin, O.N. Pokopejko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 59-76. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27732>

16. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresypkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 11-18. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27221>

17. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>

18. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25530>

19. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, Л.В. Корокина, В.А. Рагулина, О.С. Гудырев, О.В. Левашова, А.Е. Королев, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская, Е.Г. Терехова, А.В. Бабко, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, В.Н. Сорокопудов, И.М. Колесник и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С. 16-20.

20. Фармакологическая коррекция L-аргинином "ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – №1(115). – С. 85-92.

21. Mechanisms and pathology of monocrotaline pulmonary toxicity / D.W.Wilson, Y.J.Segall, L.C.Pan, M.W.Lame // Critical. Rev. Toxicol. 1992. V. 22. P. 307-325.

## **ОСМОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОСТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА ЖИДКИХ СРЕД ОРГАНИЗМА**

*Захарова Е.В.<sup>1</sup>, Горбунова Н.С.<sup>1</sup>, Азиз М.А.А.<sup>1</sup>, Колесниченко П.Д.<sup>1,2</sup>, Попова И.А.<sup>1</sup>,  
Похвощева Е.Г.<sup>1</sup>, Нестерова Н.И.<sup>1</sup>, Чакина Е.С.<sup>1</sup>, Солдатов В.О.<sup>1</sup>, Миллер Э.С.<sup>1</sup>,  
Щеблыкин Д.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, РФ

**Актуальность.** Осмотическая резистентность эритроцитов – это метод оценки физико-химических свойств эритроцитов, заключающийся в исследовании их стойкости (резистентности) к различным воздействиям [1]. Основные показания к применению

данного метода: подозрение на гемолитическую анемию. Осмотическая резистентность характеризует устойчивость эритроцитов к гемолизу при добавлении солевых растворов со снижающейся концентрацией. Чем ниже осмотическая резистентность эритроцитов, тем раньше происходит гемолиз. В норме гемолиз начинает происходить при концентрации хлорида натрия 0,46 - 0,42% и полный гемолиз при 0,32 - 0,3%. Понижение осмотической резистентности (разрушение эритроцитов и появление гемолиза) при более высокой концентрации хлорида натрия (0,70 - 0,75%) происходит при наследственном микросфероцитозе, некоторых несфероцитарных наследственных гемолитических анемиях, аутоиммунной гемолитической анемии. Нарушение осмотической резистентности эритроцитов происходит вследствие нарушения структурных и функциональных свойств мембран эритроцитов. Это может явиться следствием врожденных или приобретенных заболеваний, приводящих к изменению структуры мембран - при наследственном дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах, наследственном микросфероцитозе, при заболеваниях печени и других органов, и тканей, например, при активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2].

При изучении биологической активности химических веществ особое значение приобретают сведения о влиянии их на систему крови, которая является важной составной частью внутренней среды организма. Благодаря своей реактивности, она играет основополагающую роль в резистентности и развитии адаптации при действии на организм как различных внешних раздражителей, так и при нарушениях внутренней среды организма [3-5].

Кровь отвечает количественным и качественными изменениями своего состава на любые экзогенные и эндогенные воздействия в целях поддержания гомеостаза.

Согласно утвердившемуся мнению цитоплазматическая мембрана играет главную роль в адаптации клетки к действию различных факторов. А это означает, что влияние химических веществ на физико-химическое состояние мембран может существенным образом изменять их устойчивость к неблагоприятным воздействиям [6]. Между тем известно, что клетки, являясь конечным пунктом сложных адаптационных реакций, не только отражают общий уровень сопротивляемости организма, но и обеспечивают его.

Клетки крови находятся в прямом взаимодействии с её жидкой частью и все остальные клетки организма имеют собственную внутреннюю жидкость, а так же омываются межклеточной жидкостью. Это значит, что все изменения свойств жидкостей организма напрямую отразятся на состоянии клеток, которые с ними контактируют [7-11].

Изучение осморезистентности эритроцитов поможет не только глубже понять механизмы поддержания гомеостаза и адаптации, покажет, как лекарственные средства способны менять осморезистентность, на примере пропранолола и как важно это учитывать при назначении лекарственной терапии. Если результаты исследования покажут рост осморезистентности эритроцитов, это поможет в разработке новых лекарств для клеточной защиты, которая будет очень актуальна при попытках устранить или скомпенсировать эндотелиальную дисфункцию и все серьезные, социальнозначимые заболевания, которые связаны с развитием эндотелиальной дисфункции: сахарный диабет, инсульты, инфаркты, метаболический синдром, артериальная гипертензия и т.д. [12-18]

Нашими исследованиями [19] показано, что при приёме католита ОВП жидких сред организма изменяется, что может отражаться повышением неспецифической резистентности организма [20].

**Цель исследования.** Установить стойкость эритроцитов к гипоосмотическому гемолизу при приёме жидкостей с изменённым ОВП внутрь.

**Материалы и методы исследования.** Световая микроскопия; аппарат для получения католита и анолита «СТЭЛ»; лекарственные средства: пропранолол; Камера Горяева.

Объекты исследования: эритроциты крови человека; анолит, католит; пропранолол. Методика исследования: для оценки осмотической резистентности эритроцитов проводят 10-кратное разведение крови (по 0,02 мл), затем пробы помещают в 5 пробирок с 0,2 мл дистиллированной воды, содержащей 2,5 мМ Ca<sup>2+</sup>. Выдерживают при комнатной температуре соответственно 30, 45, 60, 90 и 120 с. Остановку гемолиза осуществляют путем добавления в пробирки по 0,2 мл 6% раствора NaCl. Далее методом микроскопии оценивают число негемолизированных эритроцитов, на основании чего рассчитывают длительность экспозиции в воде, при которой число эритроцитов уменьшается на 50% от исходного уровня (T<sub>50</sub>). Использование данного способа позволяет повысить точность определения осмотической резистентности эритроцитов и надежность интерпретации результатов исследования. Исследовался стандартный нейтральный католит и анолит, полученные на сертифицированной установке «СТЭЛ» (пр-во ООО СЭЛ). Прием жидкостей осуществлялся внутрь в дозе 1 мл/кг.

**Результаты исследования.** При проведении исследования, было установлено, что с течением времени количество негемолизированных эритроцитов крови человека уменьшается. Из чего был сделан вывод, что при проведении опыта, осмотическая резистентность эритроцитов уменьшается.

При введении анолита осмотическая резистентность эритроцитов крови человека увеличивается (Табл 1). Это можно объяснить тем, что поверхность эритроцитов заряжена отрицательно и анолит препятствует гемолизу эритроцитов крови человека. В то время как введение католита понижает осмотическую резистентность эритроцитов крови человека.

**Таблица 1.** Осмотическая резистентность эритроцитов после приема католита и анолита, M±m, n=8.

	Исходное число эритроцитов (*10 <sup>12</sup> ) в 1 л	Число негемолизированных эритроцитов, в % к исходному уровню					T 50, с
		30 с	45 с	60 с	90 с	120 с	
Контроль (исходно)	57,5±5,1	94,3±1,5	56,5±5,4	50,43±3,2	30,87±3,4	13,48±2,5	49,13±6,5
Анолит	57,5±2,5	97,3±10,7	77,8±7,9	74,3±8,9	46,9±5,6	9,7±1,2	61,2±7,3*
Католит	57,5±1,4	82,9±8,3*	68,3±8,2*	48,5±5,8*	23,6±2,3*	10,9±1,3*	46,84±6,5*

**Примечание:** \*p<0,05- различия статистически значимы по сравнению с контролем.

В эксперименте установлено, что время полуразрушения эритроцитов практически одинаково, однако в динамике католит снижает их осморезистентность, а анолит имеет тенденцию к повышению осморезистентности.

**Выводы.** Согласно проведенным исследованиям установлено, что анолит и католит влияют на осмотическую резистентность эритроцитов человека. При приеме анолита человеком внутрь осмотическая резистентность эритроцитов повышается, а при приеме того же количества католита-осмотическая резистентность понижается.

## Список литературы

1. Закономерности распределения эритроцитов по стойкости к различным гемолитикам / Гительзон И.И., Тересков И.А. // Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов. Красноярск. – 1961. – С. 30-59.
2. Система крови как основа резистентности и адаптации организма / Горизонтов П.Д. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. Медицина. – 1981. – № 2. – С.323-325.
3. Морфофункциональные изменения эритроцитов при воздействии токсических факторов / Грибова А.Н., Гусейнов И.А., Павлюченко И.А. // Гигиена и санитария. – 1980. – № 6. – С.74-76.
4. Гулевский А.К. Влияние низкотемпературного воздействия на проницаемость мембран эритроцитов, реконструированных в средах разного ионного состава. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1981. Т.91. № 5. С.551-552.
5. Клиорин А.И., Тиунов Л.А. Функциональная неравнозначность эритроцитов. Л. Наука. 1974. 148 с.
6. Козлов М.М., Маркин В.С. Мембранный скелет эритроцита. Теоретическая модель.// Биологические мембраны. 1986. Т.3. № 4. 110 с.
7. Резников, К.М. Роль водного сегмента организма в процессах его жизнедеятельности: коллективная монография / К.М. Резников // – Воронеж, - 2014. – 249с
8. Voeikov V. (2001) Reactive Oxygen Species, Water, Photons, and Life. *Rivista di Biologia/Biology Forum*, 94, pp. 193-214
9. Зенин С.В. «Механизм действия сверхмалых доз через изменение информационной системы воды», материалы Второго симпозиума «Механизм действия сверхмалых доз», 23-26 мая 1995 г., М. ИБФ РАН, стр. 94-95
10. Dzhimak S.S., Shikhliarova A.I., Zhukova G.V., Basov A.A., Kit O.I., Fedulova L.V., Kurkina T.A., Shirnina E.A., Protasova T.P., Baryshev M.G., Timakov A.A. Some systemic effects of deuterium depleted water on presenile female rats // *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2018. V. 13. №3. P. e83494. doi: 10.5812/jjnpp.83494.
11. Fedulova L.V., Dzhimak S.S., Kotenkova E.A., Vasilevsky E.R., Chernukha I.M. Influence of deuterium depleted water on rat physiology: reproductive function, forming and posterity development // *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*. 2016. Vol. 6. №2. P. 55-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.6000/1927-5951.2016.06.02.3>
12. Methodical approaches to bioassay of substances containing unstable functional groups / Khokhlov A.L., Yaichkov I.I., Dzhurko Y.A., Shitov L.N., Shitova A.A. // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 33-42. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.4.25253>
13. Experimental rationale for the use of fluids with different redox potential as a basis for infusion therapy / Kovalenko I, Kolesnichenko P // *Research Results in Pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 29-37. <https://doi.org/10.18413/2313-8971-2017-3-2-29-37>
14. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / Molchanova O., Pokrovskaya T., Povetkin S., Reznikov K. // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 9-15.
15. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / Ivitskaya I.L., Korokin M.V., Loktionov A.L. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 25-35.
16. Studying of endothelio -and kardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid at modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / Provotorov V.Y., Korokin M.V.,

Pokrovsky M.V. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 16-19.

17. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86.

18. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / Danilenko LM, Skachilova S.Ya., Nadezhdin S.V., Timokhina A.S., Shcheblykina O.V., Kotelnikova A.S. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 125-131. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28414>

19. Резников К.М., Брездынюк А.Д., Коваленко И.В. Изменения окислительно-восстановительного потенциала жидких сред организма. // Журнал научных статей здоровье и образование в 21 веке. – 2012. – Т.14. №1.

20. Колесниченко П.Д., Мухина Д.Ю. Влияние ионизированной воды на параметры изолированного сердца крысы в модели ишемии-реперфузии. // Журнал научных статей здоровье и образование в 21 веке. – 2016. – С.312-315.

## МОДЕЛИРОВАНИЕ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КРЫС И ОЖИРЕНИЕМ

*Захарова Е.В.<sup>1</sup>, Русанова Е.Ю.<sup>1</sup>, Нуньес З.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Коррекция L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции с использованием известных и препаратов и инновационных молекул в настоящее время широко используется в качестве скрининг-метода в экспериментальной фармакологии [1-9]. Это наряду с оценкой влияния инновационных молекул на молекулярном [10-12], тканевом [13], органном [14], системном [15, 16] и организменном [17, 18] уровнях с оценкой их безопасности [19] являются неотъемлемой частью доклинических исследований. При этом, особую актуальность приобретают исследования направленные на конкретные фармакологические мишени [20].

В то же время, отсутствуют сведения о возможности моделирования L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне алиментарного ожирения в экспериментах на лабораторных животных [21].

**Цель.** Изучить количественные характеристики показателей сердечно-сосудистой системы крыс при моделировании L-NAME--индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне алиментарного ожирения.

**Материалы и методы.** Моделирование алиментарного ожирения проводили по традиционной методике [21]. В течение 6 недель (42 суток) крыс-самцов начальной массой 100±10 грамм контрольной и опытной групп к обычному рациону питания получали добавку в виде свиного жира в дозе 30 г/кг массы тела. Процент жиров в пищевом рационе составил 50% в зависимости от массы подопытных животных.

Моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции проводили путем ежедневного в течение 7 дней введения L-NAME в дозе 25 мг/кг начиная с 43 суток эксперимента. На 50-й день от начала эксперимента степень эндотелиальной дисфункции, оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [1-9]. С этой целью наркотизированных животных катетеризировали в бедренную вену и артерию и правый желудочек сердца для

измерения: системного артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), давления в левом желудочке сердца (ЛЖД). Измерения проводили непрерывно посредством аппаратно-программного комплекса "Віорас" и компьютерной программы "AcqKnowledge". При завершении физиологического эксперимента брали кровь для определения значений биохимических маркеров (ТоталNO, Экспрессия eNOS) [1-9].

**Результаты исследования.** 6 недель высококалорийной диеты с 50% жиров в пищевом рационе у крыс вызвало развитие алиментарного ожирения и масса животных составила  $289,1 \pm 3,4$  грамма, в то время как у интактных животных  $183,0 \pm 5,6$  грамм. При этом, как видно из таблицы 1, обнаружено незначительное достоверное увеличение систолического артериального давления и КЭД и снижение экспрессии eNOS (Табл. 1).

Моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции приводило к развитию выраженной артериальной гипертензии, соответственно САД до  $190,3 \pm 6,7$  и ДАД до  $145,0 \pm 3,9$  мм рт.ст. Одновременно КЭД увеличился в 5 раз, а Тотал NO и экспрессия eNOS снизились (Табл. 1.).

Сочетанное моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции и алиментарного ожирения увеличило КЭД до  $7,2 \pm 0,09$  у.е., САД и ДАД до  $210,1 \pm 7,8$  и  $153,1 \pm 5,3$  мм рт.ст. Закономерно снизились и значения Тотал NO и экспрессии eNOS (Табл.1.).

**Таблица 1.** Влияние 7 дневного введения L-NAME на фоне алиментарного ожирения на динамику показателей развития эндотелиальной дисфункции у крыс ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

№пп	Экспериментальная серия	САД	ДАД	КЭД	Тотал NO	Экспрессия eNOS
1.	Интактные животные	$129,4 \pm 2,2$	$89,2 \pm 1,1$	$1,1 \pm 0,01$	$116,8 \pm 10,3$	$75,3 \pm 5,4$
2.	Животные с алиментарным ожирением (АО)	$141,2 \pm 2,5^*$	$93,7 \pm 1,2$	$2,3 \pm 0,02^*$	$114,7 \pm 9,0$	$43,8 \pm 3,8^*$
3.	L-NAME (25 мг/кг)	$190,3 \pm 6,7^*$	$145,0 \pm 3,9^*$	$5,4 \pm 0,08^*$	$61,2 \pm 3,6^*$	$21,4 \pm 4,7^*$
4.	АО + L-NAME (25 мг/кг)	$210,1 \pm 7,8^*$	$153,1 \pm 5,3^*$	$7,2 \pm 0,09^*$	$43,2 \pm 4,8^*$	$18,2 \pm 2,0^*$

**Примечание:** САД - систолическое артериальное давление (мм. рт. ст); ДАД - диастолическое артериальное давление (мм. рт. ст); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (усл. ед.); Тотал NO – конечные метаболиты оксида азота (ммоль/л); Экспрессия eNOS (%). \*  $p < 0,005$  по сравнению с контролем.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне алиментарного ожирения формируется более жесткая модель L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

#### Список литературы

1. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35.
2. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.В. Артюшкова, М.В. Корокин, К.Е. Бобраков // К убанский научный медицинский вестник. – 2008. – №3-4 (102-103). – С. 73-78.

3. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте / Е.В. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2010. – №3. – С. 5-10.

4. Экспериментальное изучение кардиопротекторного и эндотелиопротекторного действия макролидов и азалидов / Е.С. Черноморцева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова, В.В. Гуреев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, №2. – С. 29-31.

5. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 16-19.

6. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / M.V. Pokrovskii, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya, E.B. Artyushkova, E.N. Pashin, L.M. Danilenko, M.V. Korokin, A.S. Belous, L.V. Korokina, V.A. Malykhin, Ya.I. Zaloznykh, M.S. Brusnik, E.S. Zhavbert // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2009. – Т. 148, №3. – С. 514-517.

7. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, В.И. Кочкаров, Л.М. Даниленко, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, №2. – С. 14-16.

8. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension / L.V. Korokina, N.I. Zhernakova, M.V. Korokin, O.N. Pokopejko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 59-76. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27732>

9. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, Л.В. Корокина, В.А. Рагулина, О.С. Гудырев, О.В. Левашова, А.Е. Королев, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская, Е.Г. Терехова, А.В. Бабко, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, В.Н. Сорокопудов, И.М. Колесник и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С. 16-20.

10. Фармакологическая коррекция L-аргинином "ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – №1(115). – С. 85-92.

11. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V.A. Kalmykov, P.A. Kusov, M.I. Yablonskaia, E.N. Korshunov, D.S. Korshunova, M.V. Kubekina, Y.Y. Silaeva, A.V. Deykin, N.E. Lukyanov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 97-104. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.32209>

12. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1 H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) / S.K. Bogus, P.A. Galenko-Yaroshevsky, K.F. Suzdalev, G.V. Sukoyan, V.G. Abushkevich // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 133-150. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28592>

13. Pleyotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K.



Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13.

14. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков, О.С. Гудырев, В.В. Гуреев, Т.А. Денисюк, Л.В. Корокина, Л.М. Даниленко, В.А. Рагулина, Е.А. Коновалова, А.С. Белоус // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, №8. – С. 173-175.

15. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2007. – №3. – С. 17-20.

16. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином при ишемии конечности pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia / И.М. Колесник, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, О.С. Гудырев, Л.М. Даниленко, М.В. Корокин, С.А. Алехин, А.П. Григоренко, О.А. Старосельцева, И.Н. Должикова, О.И. Братчиков, О.В. Молчанова, Д.А. Ефременкова, О.С. Полянская, В.А. Филимонов // Биомедицина. – 2011. – №4. – С. 90-92.

17. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresypkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №(2). – С. 11-18. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27221>

18. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tret-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>

19. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25530>

20. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124.

21. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. экспериментальные модели метаболического синдрома //Артериальная гипертензия. – 2014. – Т.20, №5 – С.377-383. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5-377-38>

22. Buettner R., Parhofer K.G., Woenckhaus M. et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types // J. Mol. Endocrinol. – 2006. – Vol. 36, № 3. – P. 485–501.

### **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ФОНЕ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫМ 3-(1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛА) ВЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Захарова Е.В.<sup>1</sup>, Шмыкова Е.А.<sup>1</sup>, Русанова Е.Ю.<sup>1</sup>, Нуньес З.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Коррекция L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в настоящее время широко используется в качестве скрининг-метода в экспериментальной

фармакологии [1-9]. Исследование влияния инновационных молекул на молекулярном [10, 11, 12], тканевом [13], органном [14], системном [15, 16] и организменном [17] уровнях с оценкой их безопасности [19] являются неотъемлемой частью доклинических исследований. При этом, особую актуальность приобретают исследования направленные на конкретные фармакологические мишени [20].

Производное 3-(1H-бензимидазола) под лабораторным шифром С7070, синтезированное в ОАО «Владмива», являющееся агонистом имидазолиновых рецепторов является перспективной инновационной молекулой для коррекции алиментарного ожирения и связанного с этим развития сосудистых осложнений сахарного диабета и эндотелиальной дисфункции [21].

**Цель.** Изучить влияние производного 3-(1H-бензимидазола) С7070 на развитие L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне алиментарного ожирения у крыс.

**Материалы и методы.** Моделирование алиментарного ожирения проводили по традиционной методике [21]. В течение 6 недель (42 суток) крыс-самцов начальной массой  $100 \pm 10$  грамм контрольной и опытной групп к обычному рациону питания получали добавку в виде свиного жира в дозе 30 г/кг массы тела. Процент жиров в пищевом рационе составил 50% в зависимости от массы подопытных животных.

Моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции проводили путем ежедневного в течение 7 дней введения L-NAME в дозе 25 мг/кг начиная с 43 суток эксперимента. На 50-й день от начала эксперимента степень эндотелиальной дисфункции, оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [1-9]. С этой целью наркотизированных животных катетеризировали в бедренную вену и артерию и правый желудочек сердца для измерения: системного артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), давления в левом желудочке сердца (ЛЖД). Измерения проводили непрерывно посредством аппаратно-программного комплекса "Віорас" и компьютерной программы "AcqKnowledge". При завершении физиологического эксперимента брали кровь для определения значений биохимических маркеров (ТоталNO, Экспрессия eNOS) [1-9].

Производное 3-(1H-бензимидазола) под лабораторным шифром С7070 вводили внутривенно 20 мг/кг ежедневно в 3-х сериях экспериментов: 1. На фоне моделирования алиментарного ожирения в течение 42-х дней; 2. На фоне L-NAME в течение 7 дней; 3 На фоне сочетанного моделирования ожирения и L-NAME в течение 50 дней.

**Результаты исследования.** 6 недель высококалорийной диеты с 50% жиров в пищевом рационе у крыс вызвало развитие алиментарного ожирения и масса животных составила  $289,1 \pm 3,4$  грамма, в то время как у интактных животных  $183,0 \pm 5,6$  грамм. При этом, как видно из таблицы 1, обнаружено незначительное достоверное увеличение систолического артериального давления и КЭД и снижение экспрессии eNOS (Табл. 1).

В экспериментах с использованием ежедневного введения С7070 на фоне высококалорийной диеты обнаружено существенно меньшее увеличение массы тела животных, которая составила  $220,0 \pm 5,0$  грамма. Одновременно отсутствовали достоверные изменения в уровне САД, ДАД, КЭД, Тотал NO и экспрессии eNOS (Табл. 1.).

Моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции приводило к развитию выраженной артериальной гипертензии, соответственно САД до  $190,3 \pm 6,7$  и ДАД до  $145,0 \pm 3,9$  мм рт.ст. КЭД увеличился в 5 раз, а Тотал NO и экспрессия eNOS снизились (Табл. 1.). 7-ми дневное введение С7070 на фоне L-NAME оказывало

умеренное протективное действие и КЭД составил  $3,8 \pm 0,05$  у.е, что в 2 раза меньше чем в серии с L-NAME (Табл. 1).

**Таблица 1.** Влияние производного 3-(1Н-бензимидазола) С7070 на развитие L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне алиментарного ожирения у крыс ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

№ п/п	Экспериментальная серия	САД	ДАД	КЭД	Тотал NO	Экспрессия eNOS
1.	Интактные животные	$129,4 \pm 2,2$	$89,2 \pm 1,1$	$1,1 \pm 0,01$	$116,8 \pm 10,3$	$75,3 \pm 5,4$
2.	Животные с алиментарным ожирением (АО)	$141,2 \pm 2,5^*$	$93,7 \pm 1,2$	$2,3 \pm 0,02^*$	$114,7 \pm 9,0$	$43,8 \pm 3,8^*$
3.	АО + С7070 20 мг/кг	$130,1 \pm 2,3$	$90,5 \pm 1,2$	$1,4 \pm 0,02$	$115,9 \pm 10,1$	$70,3 \pm 6,2$
4.	L-NAME (25 мг/кг)	$190,3 \pm 6,7^*$	$145,0 \pm 3,9^*$	$5,4 \pm 0,08^*$	$61,2 \pm 3,6^*$	$21,4 \pm 4,7^*$
5.	L-NAME (25 мг/кг) + С7070 20 мг/кг	$180,2 \pm 5,6^*$	$135,9 \pm 4,3^*$	$3,8 \pm 0,05^*$	$86,2 \pm 4,2^*$	$43,8 \pm 5,3^*$
6.	АО + L-NAME (25 мг/кг)	$210,1 \pm 7,8^*$	$153,1 \pm 5,3^*$	$7,2 \pm 0,09^*$	$43,2 \pm 4,8^*$	$18,2 \pm 2,0^*$
7.	АО + L-NAME (25 мг/кг) + С7070 20 мг/кг	$145,8 \pm 7,3^*$	$97,4 \pm 3,8^*$	$3,7 \pm 0,05^*$	$80,3 \pm 4,9$	$60,7 \pm 3,6$

**Примечание:** САД - систолическое артериальное давление (мм. рт. ст); ДАД - диастолическое артериальное давление (мм. рт. ст); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (усл. ед.); Тотал NO – конечные метаболиты оксида азота (ммоль/л); Экспрессия eNOS (%). \*  $p < 0,005$  по сравнению с контролем.

Сочетанное моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции и алиментарного ожирения увеличило КЭД до  $7,2 \pm 0,09$  у.е., САД и ДАД до  $210,1 \pm 7,8$  и  $153,1 \pm 5,3$  мм рт.ст. Закономерно снизились и значения Тотал NO и экспрессии eNOS (Табл.1.). В этих условиях введение С7070 на протяжении всего эксперимента не только предотвращало развитие алиментарного ожирения, но и существенно предотвращало развитие эндотелиальной дисфункции, а биохимические маркеры Тотал NO и экспрессия eNOS не отличались от значений интактной группы. (Табл. 1).

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что производное 3-(1Н-бензимидазола) С7070 выражено предупреждает развитие ожирения и L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

#### Список литературы

1. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35.

2. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.В. Артюшкова, М.В. Корокин, К.Е. Бобраков // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – №3-4 (102-103). – С. 73-78.

3. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте / Е.В. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2010. – №3. – С. 5-10.

4. Экспериментальное изучение кардиопротекторного и эндотелиопротекторного действия макролидов и азалидов / Е.С. Черноморцева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская,

Е.Б. Артюшкова, В.В. Гуреев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, №2. – С. 29-31.

5. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 16-19.

6. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / M.V. Pokrovskii, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya, E.B. Artyushkova, E.N. Pashin, L.M. Danilenko, M.V. Korokin, A.S. Belous, L.V. Korokina, V.A. Malykhin, Ya.I. Zaloznykh, M.S. Brusnik, E.S. Zhavbert // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2009. – Т. 148, №3. – С. 514-517.

7. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, В.И. Кочкаров, Л.М. Даниленко, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, №2. – С. 14-16.

8. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension / L.V. Korokina, N.I. Zhernakova, M.V. Korokin, O.N. Pokopejko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 59-76. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27732>

9. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, Л.В. Корокина, В.А. Рагулина, О.С. Гудырев, О.В. Левашова, А.Е. Королев, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская, Е.Г. Терехова, А.В. Бабко, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, В.Н. Сорокопудов, И.М. Колесник и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С. 16-20.

10. Фармакологическая коррекция L-аргинином "ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – №1(115). – С. 85-92.

11. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V.A. Kalmykov, P.A. Kusov, M.I. Yablonskaia, E.N. Korshunov, D.S. Korshunova, M.V. Kubekina, Y.Y. Silaeva, A.V. Deykin, N.E. Lukyanov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 97-104. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.32209>

12. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1 H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) / S.K. Bogus, P.A. Galenko-Yaroshevsky, K.F. Suzdalev, G.V. Sukoyan, V.G. Abushkevich // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 133-150. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28592>

13. Pleiotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13.

14. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков, О.С. Гудырев, В.В. Гуреев, Т.А. Денисюк, Л.В. Корокина, Л.М. Даниленко, В.А. Рагулина, Е.А. Коновалова, А.С. Белоус // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, №8. – С. 173-175.

15. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2007. – №3. – С. 17-20.
16. Фармакологическое preconditioning эритропоэтином при ишемии конечности pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia / И.М. Колесник, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, О.С. Гудырев, Л.М. Даниленко, М.В. Корокин, С.А. Алехин, А.П. Григоренко, О.А. Старосельцева, И.Н. Должикова, О.И. Братчиков, О.В. Молчанова, Д.А. Ефременкова, О.С. Полянская, В.А. Филимонов // Биомедицина. – 2011. – №4. – С. 90-92.
17. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresyphkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №(2). – С. 11-18. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27221>
18. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>
19. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25530>
20. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124.
21. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. экспериментальные модели метаболического синдрома // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т.20, №5 – С.377-383. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5-377-38>
22. Buettner R., Parhofer K.G., Woenckhaus M. et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types // J. Mol. Endocrinol. – 2006. – Vol. 36, № 3. – P. 485–501.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОГРАММЫ MOVIEINFARCT TOOL ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЧАГОВОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Иванова М.И.<sup>1</sup>, Борзенков Р.И.<sup>1</sup>, Колесниченко П.Д.<sup>1</sup>, Захарова Е.В.<sup>1</sup>, Колиенко К.П.<sup>1</sup>,  
Балинян Д.Б.<sup>1</sup>, Щерблыкин Д.В.<sup>1</sup>, Щерблыкина О.В.<sup>1</sup>, Гречишкина Е.И.<sup>1</sup>, Нестерова Н.И.<sup>1</sup>,  
Сапарбаева Н.М.<sup>1</sup>, Агаркова А.А.<sup>1</sup>, Архипов И.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В настоящее время ишемическая болезнь широко распространена во всем мире, особенно в экологически развитых странах, что говорит о ее «эпидемии». Ежегодно в России инсульт выявляется более чем у 450 тысяч человек, то есть каждые 1,5 минуты кто-то из россиян впервые переносит инсульт. Опасность ишемической болезни - скоростная смерть, которая представляет 2/3 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. В настоящее время, моделирование ишемического инсульта является

одной из сложнейших задач экспериментальной нейрофармакологии. Воспроизведение данной модели связано со сложностями при её создании и определении объёма повреждений в абсолютных числах без использования КТ томографии. Современная фармакология нуждается во внедрении этой методики, как рутинной, валидированной, утверждённой в стандартах операционных процедур. Так как крысы очень близки по строению сердечно-сосудистой системы к человеку, именно на них в первую очередь сегодня исследуются методы визуализации экспериментальной очаговой ишемии головного мозга [3, 4]. Наиболее простым и распространённым методом формирования ишемии является перевязка средней мозговой артерии (далее СМА), имеющая большое количество вариаций [5, 6]. Важную роль отводят разным способам визуализации поврежденной области мозга, используя для этого гистологические красители [7-11]. Одним из самых простых способов визуализации поврежденной ткани на срезах мозга является ее окрашивание с помощью 2,3,5-трифенилтетразолия хлористого (ТТХ) [12]. Данный краситель является индикатором дегидрогеназной активности митохондрий. Различные исследования подтверждают, что нарушение работы митохондрий действительно является одним из главных клеточных событий при повреждении тканей мозга вследствие ишемии [13-15]. Большинство современных научных исследований, в первую очередь, направлены не только на изыскание методов визуализации, но и на лекарственные препараты, способствующие предотвращению, снижению опасных последствий данной патологии, например L-аргинина [16], витамина В6 и фолиевой кислоты [17], мельдония [18], ингибитора селективной аргиназы II [19], а так же НМГ-СО-А-редуктазы в комбинировании с L-аргином [20], используемых в качестве эндотелиопротекторов. Современные исследователи могут столкнуться с проблемой подсчёта объёма экспериментального некроза, в связи с чем нами была протестирована программа Mobileinfarct Tool.

**Цель исследования.** Уточнить методику определения зоны некроза в участке локальной ишемии головного мозга крысы.

**Материалы и методы исследования.** В данной работе использовалась экспериментальная модель ОНМК (острое нарушение мозгового кровообращения) по ишемическому типу для мелких лабораторных животных (крыс). Коагуляция СМА осуществлялась посредством адаптированного электрокоагулятора. С целью макроскопической верификации использовалась окраска ТТХ(2,3-диметилтетразолия хлорид). Окраска гистологических срезов выполнялась при помощи гематоксилина и эозина. Эксперимент выполнялся на лабораторных крысах линии «Вистар» массой 230-250г. По продолжительности эксперимент составил 14 суток. Животные выводились из эксперимента на 1-е, 3-е, 7-е и 14-е сутки, с целью изучения динамики течения постинсультного состояния. Головной мозг извлекался через 24 часа после моделирования инсульта с целью выполнения макроскопического и гистологического исследования. Макроскопическое исследование выполнялось путём разрезания мозга на сегменты, с последующей обработкой исследуемого материала. Объём полушарий головного мозга вычислялся методикой вытеснения жидкостей, которая производилась в измерительной колбе плетизмометра, полученные данные в дальнейшем использовались для подсчитывания процентной доли некроза ГМ. Для реализации поставленных целей эксперимента, а именно подготовки ГМ к окрашиванию, посредством компьютерного сканирования настоящего головного мозга, создания 3D модели и ее печати на 3D принтере, была спроектирована и получена матрица для создания срезов головного мозга крысы определённой толщины. Для подсчёта объёма зоны некроза на срезах ГМ крысы было использовано приложение «Mobileinfarct Tool», которое находится в свободном

доступе в интернете. Животные были разделены на 2 группы: контрольную и экспериментальную (крысам данной группы после моделирования ОНМК вводился нейропротектор дарбэпоэтин).

#### **Результаты исследования.**



**Рисунок 1.** Универсальные матрицы для нарезки сердца и мозга с шагом 2 мм производства СКБ Робототехники НИУ БелГУ.



**Рисунок 2.** Зона некроза головного мозга контрольной группы без лечения.

В результате работы удалось установить, что зона некроза мозга контрольной группы составила  $36\pm 8\%$ . Зона некроза в группе крыс после применения дарбэпоэтина составила  $20\pm 7\%$ .

Полученные результаты свидетельствуют о том, что с ишемическим инсультом можно и нужно бороться, что фармакология на данном этапе развития способна создать лекарственные препараты, применение которых может свести к минимуму последствия ишемических поражений головного мозга, значительно уменьшив зону ишемического некроза.

**Выводы.** В проделанном исследовании удалось реализовать модель ОНМК посредством коагуляции СМА, выполнить её экспериментально и визуализировать полученные данные. Удалось чётко выделить зону некроза, образуемую после окклюзии СМА от здоровой ткани. В ходе эксперимента был точно рассчитан объём зоны некроза, удалось выделить его в абсолютных числах и процентах с наименьшей погрешностью. На базе НИУ БелГУ для реализации методики были спроектированы и получены 7 матриц для выполнения срезов ГМ определённой толщины. Была тщательно изучена, отработана и дополнена техника окрашивания ГМ ТГХ. Разработано и реализовано вычисление объёма некроза в абсолютных числах и процентном соотношении относительно объёма

больших полушарий ГМ, используя специальную программу «Mobileinfarct Tool» и плетизмометр.

### Список литературы

1. Д. С. Билан, И. В. Кельмансон, В. В. Белоусов. Влияние типа анестезии и условий прокрашивания тканей мозга красителем 2,3,5-трифенил-тетразолием хлористым (ТТХ) на оценку ишемического повреждения мозга крыс на ранних стадиях патогенеза. Вестник РГМУ. – 2017. – С 67-74
2. Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic - reperfusion brain injury / Martynova O.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т.3, №3. – С. 20-36.
3. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators / S.A. Shahmardanova, O.N. Gulevskaya, P.A. Galenko-Yaroshevsky, P.D. Kolesnichenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 95-102.
4. Моделирование тотальной ишемии головного мозга у крыс / Мартынова О.В. [и др.] // Научный результат. Серия Медицина и фармация. – 2015. – Т. 1, № 4. – С. 69-74.
5. Мясищева О.В., Покровский М.В., Гуреев В.В., Анциферов О.В., Мартынов М.А. Экспериментальные модели ишемического повреждения головного мозга // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2012. – № 11 (182) Выпуск 26/1. – С. 123-127.
6. Шмонин А.А. Перевязка средней мозговой артерии крысы: сравнение модификаций моделей фокальной ишемии мозга у крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – № 3 (39). – С. 68-76.
7. Garcia JH, Yoshida Y, Chen H, Li Y, Zhang ZG, Lian J et al. Progression from ischemic injury to infarct following middle cerebral artery occlusion in the rat. Am J Pathol. – 1993. – 142 (2). – С. 623–35.
8. Rousselet E, Kriz J, Seidah NG. Mouse model of intraluminal MCAO: cerebral infarct evaluation by cresyl violet staining. J Vis Exp. – 2012. – 69. – С. 4038. DOI: 10.3791/4038.
9. Vogel J, Mobius C, Kuschinsky W. Early delineation of ischemic tissue in rat brain cryosections by high-contrast staining. Stroke. – 1999 – 30 (5). – С. 1134–41.
10. Schmued LC, Albertson C, Slikker W Jr. Fluoro-Jade: a novel fluorochrome for the sensitive and reliable histochemical localization of neuronal degeneration. BrainRes. – 1997. – 751 (1). – С. 37–46.
11. Bederson JB, Pitts LH, Germano SM, Nishimura MC, Davis RL, et al. Evaluation of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats. Stroke. 1986 Nov-Dec; 17 (6): 1304–8.
12. Джаныбекова И.А. Диагностические возможности различных методов исследования (люмбальная пункция, нейровизуализация) при острой лимфобластной лейкемии и нейролейкемии у детей // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – Т.4, №1. – С. 3-15.
13. Solenski NJ, diPierro CG, Trimmer PA, Kwan AL, Helm GA. Ultrastructural changes of neuronal mitochondria after transient and permanent cerebral ischemia. Stroke. – 2002. – 33 (3). – С. 816– 24.
14. Liszczak TM, Hedley-Whyte ET, Adams JF, Han DH, Kolluri VS, Vacanti FX, et al. Limitations of tetrazolium salts in delineating infarcted brain. Acta Neuropathol. 1984; 65 (2): 150–7.



15. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / Voronkov AV, Pozdnyakov DI // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1–10.

16. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / Shakhno E.A., Savitskaya T.A., Pokrovskaya T.G., Yakushev V.I., Pokrovskii M.V., Grinshpan D.D. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 4, №1. – С. 30-35.

17. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1(2). – С. 16-19.

18. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / Danilenko L.M., Klochkova G.N., Kizilova I.V., Pokrovskii M.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №3. – С. 95-100.

19. Studying dose-dependent endothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova, Korokin M.V., E.A. Beskhmel'nitsyna, A.S. Litvinova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 42-45.

20. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisyuk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, Shaposhnikov A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 4-8.

## **МОНОКРОТАЛИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ АРГИНАЗЫ 2 И ТАДАЛАФИЛА**

*Коклин И.С.<sup>1</sup>, Демченко С.А.<sup>1</sup>, Загребельная А.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Аргиназа, фермент цикла синтеза мочевины, обладает высокой активностью, превышая таковую NO-синтазы более чем в 1000 раз. Она представлена в виде двух изоформ: аргиназа I – печеночная форма и аргиназа II – внепеченочная форма, локализующихся чаще в почках, простате, тонкой кишке и эндотелии сосудов.

В НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», совместно с ТВЦ «ХимРар» в результате высокоэффективного молекулярного скрининга были отобраны соединения-лидеры обладающие высокой селективностью ингибирования аргиназы II. Одним из наиболее перспективных соединений является L327-0346.

Исследование инновационных препаратов на молекулярном [1-3], тканевом [4], органном [5], системном [6, 7] и организменном [8-11] уровнях с оценкой их безопасности [16-18], являются неотъемлемой частью доклинических исследований [12-15]. При этом, особую актуальность приобретают исследования направленные на конкретные фармакологические мишени [19, 20].

Одной из наиболее распространенных моделей ЛГ является монокроталиновая модель легочной гипертензии. Монокроталин (МКТ) макроциклический пирролизидиновый алкалоид, экстрагированный из *Crotalaria spectabilis*

**Цель.** Изучить протективные эффекты селективного ингибитора аргиназы 2 L327-0346 при монокроталиновой модели легочной гипертензии у крыс.

**Материалы и методы исследования.** Исследование участвовали 7 групп животных: 1-я животным вводился монокроталин 60 мг/кг (МКТ). 2-я группа интактных - животные в течение 4-х недель находятся в виварии - возрастной контроль. 3-я и 4-я и 5-я группы животных получавшие L327-0346 на фоне МКТ в дозах 1, 3 и 10 мг/кг и 6-я группа - тадалафил 10 мг/кг на фоне МКТ и 7-я – МКТ + Тадалафил 10 мг/кг + L327-0346 3 мг/кг В каждой группе использовалось по 10 животных.

Через четыре недели животных брали в эксперимент, в ходе которого животных катетеризировали в бедренную вену и артерию и правый желудочек сердца для измерения: системного артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), давления в правом желудочке сердца (ПСД). Измерения проводили непрерывно посредством аппаратно-программного комплекса "Віорас" и компьютерной программы "AcqKnowledge".

После физиологического эксперимента производили взвешивание правого отдела сердца животных, как показатель развития гипертрофии. Кроме того, были сделаны гистологические препараты сосудов легких.

В качестве параметров, отражающих развитие легочной гипертензии использованы: систолическое давление в правом желудочке (мм. рт. ст); индекс Фултона; весовое отношение массы правого желудочка / левого желудочка и перегородки (%); индекс RV/BW (мг/г); индекс толщины стенки легочной артерии (%).

**Результаты исследования.** Влияние селективного ингибитора аргиназы 2 и тадалафила на развитие легочной гипертензии представлено в таблице 1.

Обнаружено, что L327-0346 в дозах 1, 3 и 10 мг/кг и тадалафил 10 мг/кг предупреждали развитие легочной гипертензии, что выражалось в предотвращении увеличения систолического давления в правом желудочке, индексов Фултона, RV/BW и WT. Наибольшую активность проявил L327-0346 в дозе 10 мг/кг. Комбинация ингибитора фосфодиэстеразы 5 тадалафила 10 мг/кг и L327-0346 3 в средней дозе 3 мг/кг показала наибольшую эффективность и значения показателей сократимости правого желудочка и расчетные индексы оказались достоверно не отличающимися от интактной группы.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о дозозависимой протективной активности селективного ингибитора аргиназы 2 L327-0346 в отношении развития монокроталиновой легочной гипертензии. Комбинация ингибитора фосфодиэстеразы 5 тадалафила 10 мг/кг и L327-0346 3 в средней дозе 3 мг/кг показала наибольшую эффективность.

**Таблица 1.** Влияние селективного ингибитора аргиназы 2 L327-0346и тадалафила на развитие монокроталин-индуцированной легочной гипертензии (M±m; n=10).

№ п/п	Экспериментальная серия	RVSP	Индекс Фултона	Индекс RV/BW	Индекс WT
1.	Интактные животные	23,0±1,2	23,5±1,2	0,6±0,02	0,18±0,01
2.	Монокроталин 60 мг/кг (МКТ)	41,3±2,3*	32,1±1,3*	0,8±0,02*	0,23±0,01*
3.	МКТ + L327-0346 1 мг/кг	35,1±1,8*	30,1±1,3*	0,7±0,02*	0,22±0,01*
4.	МКТ + L327-0346 3 мг/кг	27,3±1,8#	23,9±1,2#	0,6±0,02#	0,19±0,01#
	МКТ + L327-0346 10 мг/кг	25,1±1,6#	23,7±1,1#	0,6±0,02#	0,19±0,01#
5.	МКТ + Тадалафил 10 мг/кг	32,5±2,1#	25,4±1,5#	0,7±0,02#	0,20±0,01#
6.	МКТ + Тадалафил 10 мг/кг + L327-0346 3 мг/кг	24,5±1,2#	23,7±1,2#	0,6±0,02#	0,18±0,01#

**Примечание:** RVSP - систолическое давление в правом желудочке (мм. рт. ст); индекс Фултона – весовое отношение массы правого желудочка / левого желудочка и перегородки (%); индекс RV/BW (мг/г); индекс WT - толщины стенок легочной артерии (%). \* p<0,005 по сравнению с контролем; # p<0,005 по сравнению с МКТ

## Список литературы

1. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V.A. Kalmykov, P.A. Kusov, M.I. Yablonskaia, E.N. Korshunov, D.S. Korshunova, M.V. Kubekina, Y.Y. Silaeva, A.V. Deykin, N.E. Lukyanov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 97- 104. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.32209>
2. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-il-propyl)-1 H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) / S.K Bogus, P.A. Galenko-Yaroshevsky, K.F. Suzdalev, G.V. Sukoyan, V.G. Abushkevich // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 133-150. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28592>
3. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124.
4. Pleyotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13.
5. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков, О.С. Гудырев, В.В. Гуреев, Т.А. Денисюк, Л.В. Корокина, Л.М. Даниленко, В.А. Рагулина, Е.А. Коновалова, А.С. Белоус // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2011. – Т. 152, №8. – С. 173-175.
6. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial disfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35.
7. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2007. – №3. – С. 17-20.
8. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.В. Артюшкова, М.В. Корокин, К.Е. Бобраков // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2008. – №3-4 (102-103). – С. 73-78.
9. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазида при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте / Е.В. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2010. – №3. – С. 5-10.
10. Экспериментальное изучение кардиопротекторного и эндотелиопротекторного действия макролидов и азалидов / Е.С. Черноморцева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова, В.В. Гуреев // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2009. – Т. 72, №2. – С. 29-31.
11. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 16-19.

12. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / M.V. Pokrovskii, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya, E.B. Artyushkova, E.N. Pashin, L.M. Danilenko, M.V. Korokin, A.S. Belous, L.V. Korokina, V.A. Malykhin, Ya.I. Zaloznykh, M.S. Brusnik, E.S. Zhavbert // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2009. – Т. 148, №3. – С. 514-517.

13. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, В.И. Кочкаров, Л.М. Даниленко, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2012. – Т. 75, №2. – С. 14-16.

14. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином при ишемии конечности pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia / И.М. Колесник, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, О.С. Гудырев, Л.М. Даниленко, М.В. Корокин, С.А. Алехин, А.П. Григоренко, О.А. Старосельцева, И.Н. Должикова, О.И. Братчиков, О.В. Молчанова, Д.А. Ефременкова, О.С. Полянская, В.А. Филимонов // *Биомедицина*. – 2011. – №4. – С. 90-92.

15. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension / L.V. Korokina, N.I. Zernakova, M.V. Korokin, O.N. Pokopejko // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 59-76. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27732>

16. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresypkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №(2). – С. 11-18. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27221>

17. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>

18. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25530>

19. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, Л.В. Корокина, В.А. Рагулина, О.С. Гудырев, О.В. Левашова, А.Е. Королев, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская, Е.Г. Терехова, А.В. Бабко, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, В.Н. Сорокопудов, И.М. Колесник и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – №2. – С. 16-20.

20. Фармакологическая коррекция L-аргинином "ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2010. – №1(115). – С. 85-92.

21. Mechanisms and pathology of monocrotaline pulmonary toxicity / D.W.Wilson, Y.J.Segall, L.C.Pan, M.W.Lame // *Critical. Rev. Toxicol.* 1992. V. 22. P. 307-325.

## ВОЗМОЖНОСТЬ ОТРАЖЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ КРИСТАЛЛАМИ ЗАМОРОЖЕННОЙ ВОДЫ

*Колесниченко П.Д.<sup>1,3</sup>, Захарова Е.В.<sup>1</sup>, Щеблыкина О.В.<sup>1</sup>, Попова И.А.<sup>2</sup>, Щеблыкин Д.В.<sup>1</sup>,  
Агаркова А.А.<sup>1</sup>, Нестерова Н.И.<sup>1</sup>, Резников К.М.<sup>2,3</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, РФ;

<sup>3</sup>МПОО «Объединение православных ученых», пос. Отрадное, РФ.

**Актуальность.** При изучении биологической активности химических веществ особое значение приобретают сведения о влиянии их на жидкие среды организма, которые являются важной составной частью внутренней среды. Наши познания о роли воды в организме, о сущности первичных механизмов, участвующих в трансформациях энергии в живом организме, еще чрезвычайно скудны [1]. В основе энергетических биотрансформаций лежит сочетание трех потоков: потока вещества, потока энергии и потока информации. Они качественно глубоко различны, но сливаются в некое единство высшего порядка, которое можно было бы охарактеризовать как «биотическое триединство», составляющее динамическую основу жизни [2]. Ряд учёных считает, что информация фокусируется не только в ДНК, но и органическими «кристаллами» в тканях или в так называемых кистилляциях - пространственно-динамических взаимоотношениях элементов биологических систем, включая фотонный уровень [3-4]. Такие иерархии взаимоотношений биологических систем затрагивают водный сектор организма, в котором происходят взаимодействия лекарственных веществ [5-6].

Известно, что вода представляет собой структурно-разнородную систему, способную изменять свое состояние в результате массообмена, энергообмена, обмена информацией с окружающей средой. Зенин С.В. занимаясь изучением структурно-информационных свойств воды показал, что вода состоит из стабильных элементов, объединяющихся в лабильные образования – клатраты, которые в свою очередь складываются в кластеры различных типов [7]. Таким образом, образуется иерархическая пространственная структура воды, которая может воспринимать и хранить большие объемы информации. В структуре кластеров закодирована информация о взаимодействиях, имевших место с данными молекулами воды. Попытка выявить и наглядно представить закодированную информацию была предпринята японским ученым Масаро Эмото. Основываясь на свойстве воды при замерзании увеличиваться в объеме, образуя кристаллы, он подробно изучил её качества в твёрдом агрегатном состоянии и выявил закономерности между передаваемой воде информацией и изменением её кристаллической структуры. Информация эта была самой различной: слова, музыка, картинки, тон голоса, громкость, цвет и многое другое [8].

В наши дни существуют тысячи лекарственных средств, и все они оказывают свои эффекты в окружении жидких сред организма, поэтому углубленно изучая воду и её свойства мы сможем глубже понять фармакодинамику лекарств, что сможет повысить эффективность лечения [9-10].

Ещё со времен «отцов» клинической фармакологии, на заре громких фармакологических открытий, ученые понимали, что действие любого препарата значительно варьирует в зависимости от биохимической среды, в которую этот препарат помещается, а организм человека представляет собой «лабораторию» с тысячами химических реакций в минуту, каждая из которых протекает в окружении и присутствии воды [11-12].

Если современной науке удастся досконально изучить вопрос передачи информации с помощью воды, то появится возможность повысить эффективность многих лекарственных

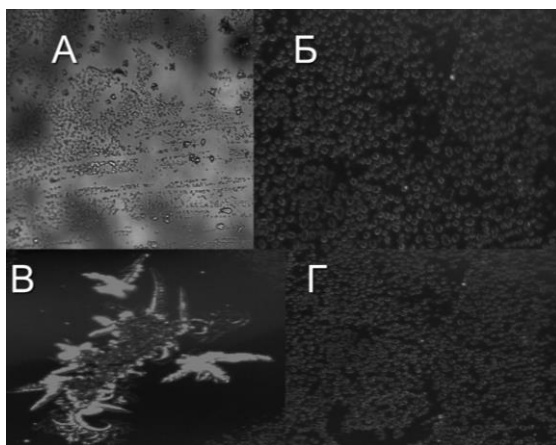
средств, путем дополнительного «вкладывания в них» необходимой для нормализации здоровья информации. Это расширит возможности лечения таких патологических состояний, как эндотелиальная дисфункция [13-17], которая лежит в основе практически всех сердечно сосудистых заболеваний, диабета, ишемических и метаболических проблем, а так же поможет в лечении онкологических заболеваний [18-19].

**Цель исследования.** Установить возможности отражения водой различной информации, воздействию которой она подвергалась, путем оценки различий микрокристаллизации воды после мгновенной заморозки при помощи жидкого азота.

**Материалы и методы исследования.** Исследованию подвергались следующие образцы воды, которым были присвоены собственные порядковые номера: 1) дистиллированная вода из торговой сети; 2) свежеприготовленная дистиллированная вода из дистиллятора АЭ-5; 3) вода из источника святителя Митрофана Воронежского; 4) вода из дистиллятора АЭ-5, на которую оказывали информационное воздействие – произносилась православная молитва. рН и электропроводность дистиллированной воды и воды из торговой сети контролировалась и была в пределах ГОСТ.

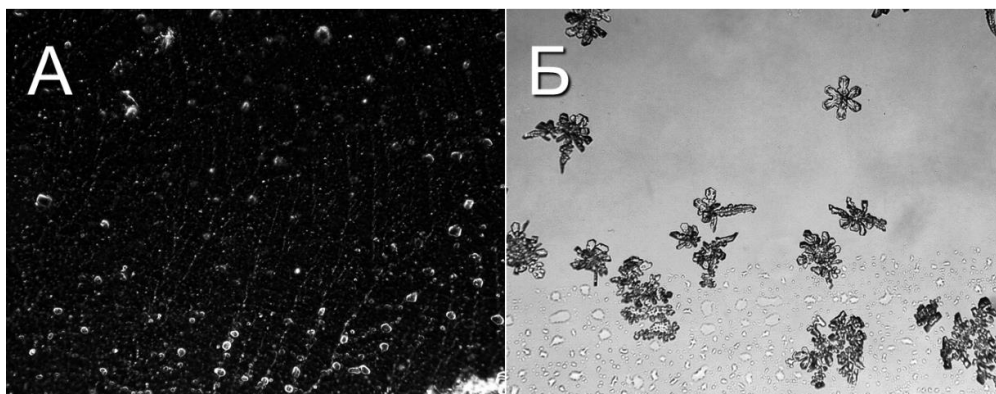
Для получения микрокристаллов исследуемые образцы воды наносили тонким слоем на очищенные и обезжиренные предметные стёкла при помощи одноразовых стерильных шпателей. Нанесение воды проводилось в полной тишине и при отсутствии посторонних, чтобы избежать изменений структурно-информационных свойств исследуемых образцов. Эксперимент проводился в условиях открытого исследования. Исследователь, производивший замораживание и исследование, знал к какой тестовой группе они относятся. Замораживание образцов производилось мгновенно, при помощи жидкого азота, микрофотографирование образцов производилось в холодильной камере при температуре -5. Микрофотографии образцов производили поочередно с помощью микроскопа Leica DME с цифровой видеокамерой Leica EC 3. Изучали образцы воды в тёмном поле с помощью программы Leica LasEz 3.0 в режиме «Dark Field» при увеличении в 100 и 400 раз.

**Результаты исследования.** На рисунке 1 А образцы дистиллированной воды из торговой сети замерзают с образованием разнообразных многочисленных кристаллов, что можно трактовать как отражение разнообразных информационных воздействий, полученных водой в ходе логистики от производителя до потребителя. Свежеприготовленная дистиллированная вода из дистиллятора АЭ-5 почти не подвергалась информационным воздействиям и кристаллов не образует (Рис. 1 Б).



**Рисунок 1.** А – дистиллированная вода из торговой сети. Б – дистиллированная вода из лабораторного дистиллятора АЭ-5 (увеличение x 100). В, Г - Вода из источника Святителя Мирофана Воронежского дистиллированная (увеличение x 100).

Вода из святого источника святителя Митрофана Воронежского образует редкие узорные кристаллы (Рис. 1 В), отличающиеся низкой повторяемостью (Рис. 1 Г).



**Рисунок 2.** А - Исходная дистиллированная вода из торговой сети до произнесения молитв (увеличение x 100). Б - Вода дистиллированная после многократного произнесения молитв (увеличение x 100).

Дистиллированная вода, подвергаясь воздействию молитвы, произнесённой православным священником образовала многочисленные кристаллы, среди которых встречались правильные, симметричные с количеством лучей более пяти (Рис. 2 Б), в то время как до «положительного воздействия молитвой» та же самая дистиллированная вода имела абсолютно другую микрокристаллическую структуру (Рис. 2 А).

В ходе повторных серий эксперимента установлена низкая повторяемость результатов, а также выяснилось, что различные факторы могут существенно влиять на результаты работы и приводить к изменению структурно-информационных свойств воды: температура, давление, длительный контакт с поверхностью нерастворимых в воде материалов, растворение любых веществ, механическое воздействие, акустические и вибрационные поля, электрические, магнитные, электромагнитные и торсионные поля, воздействие биополей различных живых объектов, а также астрогелиогеофизические факторы [4], психологическое состояние и мысли экспериментатора. Поэтому в повторяющихся сериях экспериментов получить одинаковые микропейзажи кристаллизации воды крайне сложно.

### **Выводы**

1. Вода имеет возможность отражать различную информацию, которой она подвергается или с которой соприкасается, путем изменения своей микрокристаллической структуры.

2. Вода является своеобразным «информационным носителем», но для дальнейшего понимания вопроса и углубления знаний предстоит развивать исследования в области изучения данного феномена.

3. При планировании дальнейших исследований, а также разработке критериев оценки кристаллов, необходимо учитывать все вышеперечисленные факторы, которые могут приводить к изменению результатов эксперимента, потому что любые изменения этих факторов способны менять микроскопическую картину исследования.

### **Список литературы**

1. Life a the Cell and Below-Cell Level / Ling G.N. // The Hidden History of a Fundamental Revolution in Biology. – 2001.

2. Проблема жизни в современном естествознании. // Ленин и современное естествознание. / Энгельгардт В.А. // М.: Мысль. – 1969. – 327 с

3. Биоэнергетика. / Сцент-Дьерди А. // ГИЗ физ-мат. литературы, Москва. – 1960. – с. 54-56
4. A Physical Theory of the Living State: the Association-Induction Hypothesis. / Ling, G.N. // Blaisdell Publ. Co. Waltham, MA. – 1962.
5. Роль водного сегмента организма в процессах его жизнедеятельности: коллективная монография / К.М. Резников // – Воронеж. - 2014. – с. 249
6. Reactive Oxygen Species, Water, Photons, and Life. / Voeikov V. // Rivista di Biologia/Biology Forum, 94. – 2001. – p. 193-214
7. Механизм действия сверхмалых доз через изменение информационной системы воды. / Зенин С.В. // Материалы Второго симпозиума «Механизм действия сверхмалых доз», 23-26 мая 1995 г. – М. ИБФ РАН. – с. 94-95
8. Послания воды: Тайные коды кристаллов льда. / Эмото М. // София, 2005. – с. 96
9. Some systemic effects of deuterium depleted water on presenile female rats. / Dzhimak S.S., Shikhliarova A.I., Zhukova G.V., Basov A.A., Kit O.I, Fedulova L.V., Kurkina T.A., Shirmina E.A., Protasova T.P., Baryshev M.G., Timakov A.A. // Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products. – 2018. – Т. 13. №3. – С. e83494. doi: 10.5812/jjnpp.83494.
10. Influence of deuterium depleted water on rat physiology: reproductive function, forming and posterity development / Fedulova L.V., Dzhimak S.S., Kotenkova E.A., Vasilevsky E.R., Chernukha I.M. // Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences. – 2016. – Т. 6. №2. – С. 55-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.6000/1927-5951.2016.06.02.3>
11. Oswald Schmiedeberg –the “father” of experimental pharmacology. / Pokrovskii M., Avtina T., Zakharova E., Belousova Y. // Research Results in Pharmacology. – 2017. – Т. 3, №4. – С. 3-19. <https://doi.org/10.18413/2313-8971-2017-3-4-3-19>
12. Pharmacological vector of Rudolf Buchheim. / Reznikov K.M. // Research Results in Pharmacology. – 2019. – Т. 5, №1. – С. 103-116. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.32234>
13. Methodical approaches to bioassay of substances containing unstable functional groups. / Khokhlov A.L., Yaichkov I.I., Dzhurko Y.A., Shitov L.N., Shitova A.A. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 33-42. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25253>
14. Experimental rationale for the use of fluids with different redox potential as a basis for infusion therapy. / Kovalenko I., Kolesnichenko P. // Research Results in Pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 29-37. <https://doi.org/10.18413/2313-8971-2017-3-2-29-37>
15. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / Molchanova O., Pokrovskaya T., Povetkin S., Reznikov K. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 9-15.
16. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / Ivlytskaya I.L., Korokin M.V., Loktionov A.L. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 25-35.
17. Studying of endothelio -and kardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid at modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / Provotorov V.Y., Korokin M.V., Pokrovsky M.V. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 16-19.
18. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / Danilenko L.M. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86.



19. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / Danilenko L.M., Skachilova S.Ya., Nadezhdin S.V., Timokhina A.S., Shcheblykina O.V., Kotelnikova A.S. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 125-131. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28414>

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ФЕНОЛЬНОЙ ПРИРОДЫ НА ПРОЦЕССЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТРОМБА

Корокина Л.В.<sup>1</sup>, Покровская Т.Г.<sup>1</sup>, Корокин М.В.<sup>1</sup>, Сидоренко И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса продемонстрирована во многих экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, включая клинические исследования на человеке [1, 2]. Вследствие этого одним из рациональных подходов к разработке новых эндотелиопротекторных лекарственных препаратов может быть использование органических соединений, обладающих антиоксидантными свойствами. Помимо этого, разрабатываемые соединения должны обладать приемлемыми физико-химическими свойствами, характерными для лекарственных соединений – так называемым ADMET-профилем. Активные ингредиенты с неприемлемыми ADMET-свойствами не смогут проявить необходимый физиологический эффект *in vivo*. В настоящем исследовании разработаны соединения нового класса, для некоторых представителей которого ранее была продемонстрирована антиоксидантная активность на примере модельной системы пероксидного окисления липидов (ПОЛ), и которые содержат привилегированную подструктуру – структурный фрагмент гетероциклического тиацетамида [3].

Для проведения виртуального поиска мишеней использовались несколько доступных на некоммерческой основе онлайн-сервисов. В качестве первичной оценки использовался предсказатель активности от компании Molinspiration. Был использован классификатор, базирующийся на таких возможных классах активностей, как активность по отношению к GPCR-рецепторам, модуляция ионных каналов, ингибирование киназ, активность к ядерным рецепторам, протеазная активность и общая ферментная активность. Результаты виртуального поиска мишеней позволили выделить соединения фенольной природы, селективно ингибирующие аргиназу II и тромбин. Далее был проведен обширный 100К скрининг по поиску соединений, являющихся одновременно ингибиторами Аргиназы II и тромбина. Найден ряд малых молекул с  $pIC_{50} > 5$  [4].

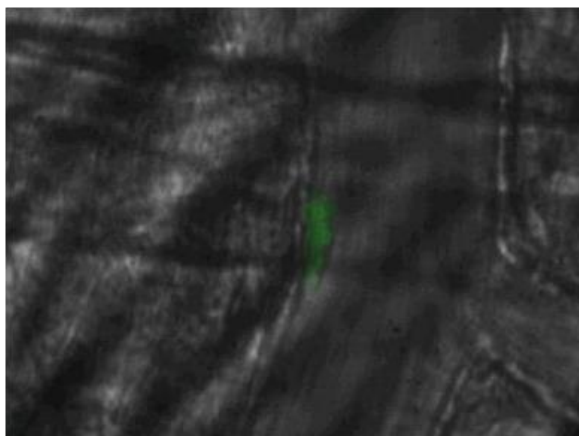
**Цель исследования:** изучение влияния синтезированных соединений фенольной природы, содержащих непосредственно связанные гетероатомные и гетероциклические структурные фрагменты под лабораторными шифрами KUD259, KUD970, KUD971, KUD972, KUD973, KUD974, KUD975 и KUD976 на процессы тромбообразования с использованием комплекса витальной микроскопии и флуоресцентных меток.

**Материалы и методы исследования.** В настоящее время доклинические исследования токсикологической безопасности, фармакологической активности, фармакокинетики и биоэквивалентности являются неотъемлемой частью изучения новых лекарственных препаратов [5, 6, 7].

Эксперимент по оценке влияния соединений фенольной природы на процессы тромбообразования с использованием флуоресцентных меток проводился на модели тромбоза ветви сосуда микроциркуляторного русла m.cremaster самцов мышей C57BL на модели тромбоза, индуцированного аппликацией раствора FeCl<sub>3</sub>, с проведением анализа клиничко-функциональных особенностей сосудистой окклюзии и интравитального изучения механизма тромбообразования.

Для моделирования тромбоза ветви сосуда микроциркуляторного русла *m.cremaster* животных наркотизировали (хлоралгидрат 300 мг/кг), переводили на управляемое дыхание путем интубации трахеи и подключения к аппарату искусственной вентиляции легких, катетеризировали яремную вену для введения флуоресцентных меток, проводили хирургическое выделение фрагмента сосуда микроциркуляторного русла *m.cremaster*.

Оперативное вмешательство выполняли с применением стереомикроскопа для диссекции Leica M60. 10% раствор FeCl<sub>3</sub> наносили на фильтровальную бумагу в концентрации 0.3-0.8 М и осуществляли аппликацию на участок отпрепарированного сосуда. Длительность аппликации составляла 5 минут [2].



**Рисунок 1.** Накопление флуоресцентного красителя в месте формирования тромба после воздействия раствором FeCl<sub>3</sub>. Место накопления красителя выделено зеленым цветом, X80

Сразу после завершения аппликации в яремную вену вводили флуоресцентные маркеры для маркирования тромбоцитов Rhodamine 6G в дозе 3 мг на мышь массой 20-22 грамм, DiOC<sub>6</sub> (dihexaocarbocyanine iodide) в дозе 3 мг на мышь массой 20-22 грамма.

Изучение процессов формирования тромба производили с помощью комплекса витальной микроскопии на основе микроскопа Carl Zeiss Examiner Z1 с модулем Vivo DSC, камеры Hamamatsu C9300 и управляющими блоками производства компании Zi, Нидерланды.

Оценку параметров образования тромба и их изменений под действием исследуемых соединений производили с помощью компьютерной программы SlideBook 5,0.

Для оценки влияния исследуемых соединений на образование тромба проводили исследование пика размера тромба, времени до формирования максимального размера тромба и времени стабильного состояния тромба до начала процессов регрессии и реканализации, процент окклюзии сосуда через 10 минут после начала исследования.

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), ошибки средней арифметической ( $\pm m$ ) и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при  $p < 0,05$ . Статистические расчёты проводились с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

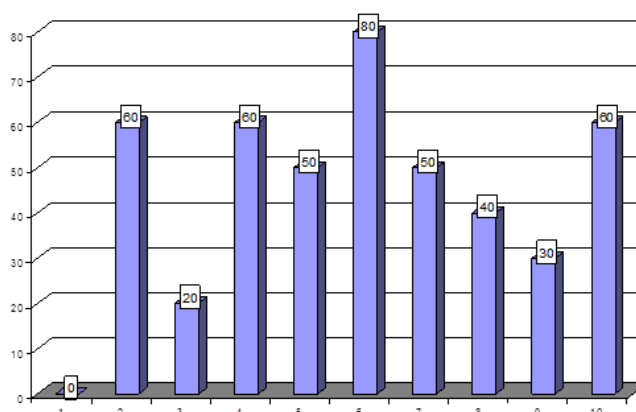
**Результаты.** Результаты исследования влияния исследуемых соединений на образование тромба проводили исследование пика размера тромба, времени до формирования максимального размера тромба и времени стабильного состояния тромба до начала процессов регрессии и реканализации, процент окклюзии сосуда через 10 минут после начала исследования представлены в таблице 1 и на рисунке 2.

**Таблица 1.** Изменение пика размера тромба, времени до наступления пика размера тромба и времени стабильного состояния тромба при моделировании тромбоза, индуцированного аппликацией раствора FeCl<sub>3</sub> на фоне введения соединений KUD259, KUD970, KUD971, KUD972, KUD973, KUD974, KUD975 и KUD976 (M±m)

Группа животных	Пик размера тромба, Усл. ед.	Время до наступления пика размера тромба, сек.	Время стабильного состояния тромба, сек
Интактные	0	0	0
Модель тромбоза	6855,1±965,2	133,3±6,0	278,0±16,4
KUD-259 (3 мг/кг)	2661,1±596,2*	191,8±9,1*	69,5±6,*8
KUD-970 (3 мг/кг)	6862,1±827,8	136,8±5,8	119,7±11,0*
KUD-971 (3 мг/кг)	7113,5±652,6	126,2±6,0	125,7±5,5*
KUD-972 (3 мг/кг)	7500,4±485,5	128,5±4,4	144,3±13,0*
KUD-973 (3 мг/кг)	6391,9±834,7	157,0±5,2*	90,8±6,8*
KUD-974 (3 мг/кг)	3596,5±668,2*	183,0±10,3*	90,4±9,2*
KUD-975 (3 мг/кг)	2356,2±259,2*	172,9±9,1*	83,1±11,7*
KUD-976 (3 мг/кг)	8951,2±672,7	134,5±5,6	86,4±8,0*

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  – в сравнении с группой животных "модель тромбоза"

Результаты исследования влияния соединений фенольной природы на процессы формирования тромба на выбранной модели патологии с помощью прижизненной микроскопии и флуоресцентных меток позволили установить в разной степени выраженное положительное влияние на формирование тромба у исследуемых соединений под лабораторными шифрами KUD259, KUD970, KUD971, KUD972, KUD973, KUD974, KUD975 и KUD976. Статистически значимое положительное влияние на процесс тромбообразования при моделировании FeCl<sub>3</sub> индуцированного тромбоза сосудов микроциркуляторного русла обнаружено при применении соединений KUD259, KUD974 и KUD975 в дозе 3 мг/кг, что выражалось в снижении пикового размера тромба, увеличении времени до достижения пикового размера тромба, уменьшении времени стабильного состояния тромба и снижении процентов окклюзии сосуда по сравнению с животными, у которых моделировали тромбоз без коррекции исследуемыми соединениями. Наиболее активным соединением в данном фрагменте исследования следует признать соединение с лабораторным шифром KUD259



**Рисунок 2.** Процент окклюзии сосуда микроциркуляторного русла при моделировании тромбоза, индуцированного аппликацией раствора FeCl<sub>3</sub> на фоне введения соединений KUD259, KUD970, KUD971, KUD972, KUD973, KUD974, KUD975 и KUD976

**Примечание:** 1- Интактные; 2 – модель тромбоза; 3 –KUD259; 4 –KUD970; 5 – KUD971; 6 – KUD972; 7 – KUD973; 8 – KUD974; 9 – KUD975; 10 – KUD976; \* -  $p < 0,05$  – в сравнении с группой животных "модель тромбоза"

Результаты ранее проведенных нами *in vitro* исследований подтвердили, что полученные соединения обладают наномолярной ингибирующей активностью в отношении Аргиназы II и тромбина. Таким образом, в настоящем исследовании показано, что полученные в результате компьютерного моделирования и высокопроизводительного скрининга из библиотеки соединений фенольной природы активные хиты, обладают выраженным действием на процессы формирования тромбов в эксперименте *in vivo*.

#### **Список литературы**

1. Critical Review of Mouse Models of Venous Thrombosis / J.A. Diaz, A.T. Obi, D.D. Jr Myers, S.K. Wroblewski, P.K. Henke, N. Mackman, T.W. Wakefield // *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* – 2012. – 32(3). – P.556–562. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.244608
2. Oxidative stress and endothelial dysfunction: Clinical evidence and therapeutic implications / Y. Higashi, T. Maruhashi, K. Noma, Y. Kihara // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2014. – V. 24. – P. 165–169. doi: 10.1016/j.tcm.2013.12.001
3. Heterocycle-thioacetic acid motif: a privileged molecular scaffold with potent, broad-ranging pharmacological activities / Y. Song, P. Zhan, X. Liu // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – V. 19. – P. 7141–7154.
4. Synthesis of novel bridged dinitrogen heterocycles and their evaluation as potential fragments for the design of biologically active compounds / Konstantin V. Kudryavtsev, Dmitry A. Shulga, Vladimir I. Chupakhin, Elena I. Sinauridze, Fazly I. Ataulakhanov, Sergey Z. Vatsadze // *Tetrahedron*, Pergamon Press Ltd. (United Kingdom). – 2014. – V. 70. – № 43. doi: 7854-7864.
5. Pharmacokinetic studies derived indole SS-68 with antiarrhythmic and antianginal properties / P.A. Galenko-Yaroshevsky, A.L. Kulikov, D.V. Vankov, T.V. Avtina, K.F. Suzdalev, M.V. Pokrovskii // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – Т. 2, №2. – С. 20-24.
6. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / A.A. Buzov, A.L. Kulikov, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskii, O.A. Osipova // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – Т. 2, №1. – С. 52-57.
7. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O. Molchanova, T. Pokrovskaya, S. Povetkin, K. Reznikov // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology.* – 2016. – Т. 2, №1. – С. 9-15.

### **АЛЛЕРГИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ II KUD975**

*Корокина Л.В.<sup>1</sup>, Покровский М.В.<sup>1</sup>, Корокин М.В.<sup>1</sup>, Сидоренко И.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Сосудистый эндотелий представляет собой клеточный монослой, покрывающий внутренний просвет всех кровеносных сосудов, отделяя таким образом кровь от стенки сосуда и тканей. Изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний привело к пониманию концепции о нем как о мишени для профилактики и лечения данных патологий

С использованием концепции привилегированных структур и методов компьютерного моделирования участники проекта предполагают наличие эндотелиопротективной активности у соединений фенольной природы, содержащих непосредственно связанные гетероатомные и/или гетероциклические структурные фрагменты. Дизайн молекулярных структур данных низкомолекулярных соединений проведен с использованием современных медицинско-химических подходов и предполагает высокую вероятность продвижения разрабатываемых соединений в доклинические и клинические испытания.

Поиск инновационных молекул [1, 2] является важной задачей фармакологии. При этом, их изучение должно проводиться на фармакологических мишенях [3, 4], моделях *in vivo* [5, 6], изучении фармакокинетических параметров [7, 8] и клинических исследованиях [9, 10].

**Цель исследования:** доклиническое изучение аллергизирующего действия лекарственного средства KUD975, на основе соединения фенольной природы, являющегося селективным ингибитором аргиназы 2.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты по изучению аллергизирующих свойств KUD975, проводились на обоеполых половозрелых морских свинках альбиносах массой  $300 \pm 20$  г [11, 12].

В ходе исследования аллергизирующих свойств лекарственное средство KUD975, использовали в двукратной и восьмикратной суточных терапевтических дозах. Двукратная суточная терапевтическая доза исследуемого препарата для морских свинок составила 5,3 мг/кг/сут., восьмикратная – 21,2 мг/кг/сут.

Препарат вводили внутривентриально в виде взвеси в 1% крахмальном клейстере с помощью специально изготовленного атравматичного зонда из расчета 0,1 мл взвеси на 10 г массы тела животных. В качестве контроля использовали данные, полученные на животных при внутривентриальном введении соответствующего объема плацебо – 1% крахмального клейстера.

Животных содержали по 5 в клетке, самцов отдельно от самок. Для содержания животных использовалась система индивидуально вентилируемых клеток Tecniplast, Италия с функцией контроля температуры. Распределение животных по группам осуществлялось после 10-дневного периода карантина в соответствии с полом и массой тела. Идентификация – нанесение индивидуальных меток на тело. Корм на всем протяжении исследования использовался гранулированный. Вода в поилках фильтрованная, обеззараженная облучением ультрафиолетом. Подстил – стерилизованные УФ-облучением опилки. Фотопериод – 12 часов ночь / 12 часов день при искусственном освещении лампами дневного света.

В ходе проведения исследований изучение аллергизирующих свойств препарата KUD975 осуществляли путем постановки двух реакций: активной кожной анафилаксии и гиперчувствительности замедленного типа.

Реакция активной кожной анафилаксии. [11, 13]

Животных распределяли по следующим группам (по 10 в группе, 5 самок и 5 самцов): I – контрольная; II – KUD975 в дозе 5,3 мг/кг/сут.; III – KUD975 в дозе 21,2 мг/кг/сут.

Сенсибилизацию морских свинок исследуемым препаратом осуществляли путем его внутривентриального введения в течение 30 дней. На следующий день после последнего введения оценивали анафилактогенную активность в реакции активной кожной анафилаксии путем внутрикожного (в область спины) введения разрешающей дозы

исследуемого препарата в объеме 0,05 мл, а для контроля реактивности кожи в другой участок кожи вводили 0,05 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида.

Разрешающая доза была подобрана экспериментальным методом таким образом, чтобы не вызывать раздражающего действия в месте введения. Для определения разрешающей дозы использовали 5 самцов и 5 самок морских свинок альбиносов. Каждой морской свинке в различные точки в область спины вводили внутрикожно по 0,05 мл водного раствора препарата KUD975, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг в следующих концентрациях: 20%, 10%, 5%, 2%, 1%. Затем в течение трех часов наблюдали за местами введения с целью определения возможного местнораздражающего действия. Обнаружили, что после внутрикожного введения 20% и 10% растворов KUD975 наблюдались признаки местнораздражающего действия, заключающиеся в локальном покраснении кожи. Внутрикожное введение 5%, 2% и 1% водных растворов KUD975 в указанном объеме не приводило к появлению признаков местнораздражающего действия. Таким образом, в дальнейших экспериментах использовали максимальную концентрацию препарата, не обладающую местнораздражающим действием при внутрикожном введении, – 5%.

Через 20-25 минут животным под легким наркозом вводили внутривенно по 0,5 мл 1% раствора синего Эванса. Через 30 минут после этого животных подвергали эвтаназии и при помощи штангенциркуля определяли размеры синего пятна на внутренней стороне кожи в месте введения препарата.

Реакция гиперчувствительности замедленного типа

Животных распределяли по следующим группам (по 10 в группе, 5 самок и 5 самцов): IV – контрольная; V – KUD975 в дозе 5,3 мг/кг/сут.; VI – KUD975 в дозе 21,2 мг/кг/сут.

Сенсибилизацию морских свинок исследуемым препаратом осуществляли путем его внутрижелудочного введения в течение 30 дней. Анафилактическую активность оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа через 10 и 30 введений путем внутрикожного (в области спины) введения разрешающей дозы исследуемого препарата – 5% водного раствора препарата в объеме 0,05 мл, а для контроля реактивности кожи в другой участок кожи вводили 0,05 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Оценку реакции проводили визуально через 1 час, 24 часа и 48 часов на наружной поверхности кожи и выражали в баллах по шкале С.В. Суворова:

0 баллов – видимой реакции нет;

1 балл – бледно-розовая эритема по всему участку или по его периферии;

2 балла – ярко-розовая эритема по всему участку или его периферии;

3 балла – красная эритема по всему участку;

4 балла – инфильтрация и отек кожи (утолщение кожной складки) при наличии или отсутствии эритемы;

5 баллов – эритема, выраженная инфильтрация, очаговые изъязвления (некроз), возможны геморрагии, образование корочек.

**Результаты.** В ходе проведения исследования аллергизирующих свойств исследуемого лекарственного средства KUD975 постановке реакции активной кожной анафилаксии обнаружили, что исследуемый препарат в двукратной и восьмикратной суточных терапевтических дозировках не обладает аллергизирующими свойствами (табл. 1). Результаты исследования представлены в таблице 1.

Обнаружили, что у сенсибилизированных исследуемым препаратом морских свинок размеры пятен экссудата, образовавшегося в точках введения разрешающих доз,

достигали в диаметре 3,5 мм и в среднем статистически значимо не превышали размеров пятен экссудата в контрольных точках и у контрольных животных.

Таким образом, в реакции активной кожной анафилаксии на морских свинках аллергизирующие свойства препарата KUD975 в двукратной и восьмикратной суточных терапевтических дозировках не были выявлены.

**Таблица 1.** Результаты исследования аллергизирующих свойств препарата KUD975 при постановке реакции активной кожной анафилаксии

№ п/п	Группа/Вводимое вещество/Размер пятна, мм					
	Контроль (плацебо)		KUD975 2,65 мг/кг		KUD975 21,2 мг/кг	
	Разре- шающая доза	Контроль реактив- ности	Разре- шающая доза	Контроль реактив- ности	Разре- шающая доза	Контроль реактив- ности
1	3,3	2,5	3,1	3	3,1	2,7
2	2,8	2,7	2,6	3,3	3,2	2,5
3	2,8	3,4	3,1	3,3	2,6	2,9
4	2,9	3,4	2,9	2,9	3,3	3,4
5	3,5	3,3	2,7	2,5	3,5	3,1
6	3,4	3,1	3,5	3,4	3,4	2,9
7	3,5	2,6	3	2,9	3,1	3,2
8	2,8	2,8	3,4	2,7	3,2	3,4
9	2,8	3,3	3,3	3	2,8	3,1
10	3,5	2,8	3	2,8	2,9	3,3
Среднее, M±m	3,1±0,1	3,0±0,1	3,1±0,1	3,0±0,1	3,1±0,1	3,1±0,1

В ходе проведения исследования аллергизирующих свойств препарата KUD975 при постановке реакции гиперчувствительности замедленного типа обнаружили, что исследуемый препарат в двукратной и восьмикратной суточных терапевтических дозировках не обладает аллергизирующими свойствами (табл. 2).

Эритемы или, тем более, инфильтрации и возникновения изъязвлений в месте введения как разрешающей дозы препарата, так и при контроле реактивности, не наблюдалось ни у одного животного, участвующего в эксперименте.

Таким образом, в реакции гиперчувствительности замедленного типа на морских свинках аллергизирующие свойства препарата KUD975 в двукратной и восьмикратной суточных терапевтических дозировках также не были выявлены.

### **Выводы**

1. При исследовании аллергизирующих свойств соединения фенольной природы KUD975, являющегося селективным ингибитором аргиназы II в реакции активной кожной анафилаксии обнаружили, что исследуемый препарат в двукратной и восьмикратной суточных терапевтических дозировках не обладает аллергизирующими свойствами.

2. В реакции активной кожной анафилаксии на морских свинках аллергизирующие свойства препарата KUD975 в двукратной и восьмикратной суточных терапевтических дозировках не обнаружены

**Таблица 2.** Протокол регистрации результатов реакции гиперчувствительности замедленного типа

№ п/п		Группа/Вводимое вещество/Оценка реакции в баллах через 1/24/48 часов после введения					
		Контроль (плацебо)		KUD975 2,65 мг/кг		KUD975 21,2 мг/кг	
		Разре- шающая доза	Контроль реактив- ности	Разре- шающая доза	Контроль реактив- ности	Разре- шающая доза	Контроль реактив- ности
Через 10 введений препарата	1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	2	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	3	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	4	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	5	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	6	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	7	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	8	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	9	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	10	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
Через 30 введений препарата	1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	2	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	3	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	4	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	5	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	6	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	7	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	8	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	9	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	10	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0

### Список литературы

1. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhnelnitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, L.N. Sernov, A.N. Tishin, D.A. Kostina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 63-66. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-63-66
2. Pleyotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K.F. Suzdalev, P.A Galenko-Yaroshevsky // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-3-13.
3. Nuclear factor kappa B as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С.114-124. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124
4. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium. / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Korokin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №3. – С.95-100. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-95-100
5. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O.V. Molchanova, T.G. Pokrovskaya, S.V.



Povetkin, K.M. Reznikov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2. №1. – С. 9-15. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-9-15

6. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-30-35

7. Pharmacokinetic studies of new antiparkinsonian drug Rapitalam. / N.V. Avdeeva, A.L. Kulikov, M.V. Pokrovskii, T.V. Avtina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 3-8. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-3-8.

8. Pharmacokinetic studies derived indole SS-68 with antiarrhythmic and antianginal properties / P.A. Galenko-Yaroshevsky, A.L. Kulikov, D.V. Vinakov, T.V. Avtina, K.F. Suzdalev, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 20-24. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-20-24

9. New Dosage Form of L-arginine based on its complex with cellulose acetate sulfate and activated carbon / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, D.D. Grinshpan // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 101-111. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-101-111

10. Pancreatogenic infections: importance of microbiological monitoring and penetration of antimicrobial chemotherapeutic agents into the pancreas when defining therapeutic approach / O.V. Filippova, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, Y.I. Afanasiev // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. - 2015. - №4 (1). P. 58-62. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-69-72

11. Руководство по доклиническим исследованиям лекарственных средств / ред. Миронов А.Н. – Москва: ФГБУ “НЦЭМСП”, 2012. - 942 с.

12. Правила лабораторной практики: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – 2010. - №708н (23 августа).

13. Гуськова, Т.А. Токсикология лекарственных средств. / Т.А. Гуськова // Изд. второе дополненное. – М.: МДВ, – 2008.

## **КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ СОЕДИНЕНИЯМИ ФЕНОЛЬНОЙ ПРИРОДЫ**

*Корокина Л.В.<sup>1</sup>, Покровский М.В.<sup>1</sup>, Сидоренко И.В.<sup>1</sup>, Покопейко О.Н.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** С использованием концепции привилегированных структур и методов компьютерного моделирования разработаны методики синтеза соединений фенольной природы, содержащих непосредственно связанные гетероатомные и/или гетероциклические структурные фрагменты. Дизайн молекулярных структур данных низкомолекулярных соединений проведен с использованием современных медицинско-химических подходов и предполагает высокую эндотелио- и кардиопротективную активность полученных соединений. В ходе ранее проведенных *in vitro* исследований был разработан энзиматический эссе на поиск ингибиторов Аргиназы I, Аргиназы II и тромбина. Был проведен обширный 100К скрининг по поиску соединений, являющихся одновременно ингибиторами Аргиназы II и тромбина. Найден ряд малых молекул с  $IC_{50} > 5$  [7]

**Цель исследования:** изучение эндотелиопротективной активности синтезированных соединений фенольной природы, содержащих непосредственно связанные гетероатомные и гетероциклические структурные фрагменты под

лабораторными шифрами КУД-974 ((2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-D-пролин) и КУД-259 (Метилловый эфир (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролина) в сравнении с неселективным ингибитором аргиназ L-норвалином [6].

**Материалы и методы исследования.** В настоящее время доклинические исследования токсикологической безопасности, фармакологической активности, фармакокинетики и биоэквивалентности являются неотъемлемой частью изучения новых лекарственных препаратов [8].

Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 200-250 г. Дефицит оксида азота путем блокады eNOS во всех сериях экспериментов осуществляли с помощью ежедневного, 1 раз в сутки внутрибрюшинного введения L-NAME в дозе 25 мг/кг в течение 7 дней. L-норвалин (WIRUD GmgH, Hamburg) в дозе 10 мг/кг вводили внутрибрюшинно однократно в сутки в течение 7 дней.

Исследуемые соединения фенольной природы под лабораторными шифрами КУД-974 и КУД-259 вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг однократно в сутки в течение 7 дней.

На 8 день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли непрерывно посредством аппаратно-программного комплекса "Віорас". Помимо измерения АД проводили ряд функциональных проб, проводимых в представленной последовательности: 1. Проба на эндотелийзависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100г). 2. Проба на эндотелийнезависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора нитропрусида натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100г) [1, 2, 3, 4, 5].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД). Данный коэффициент рассчитывался по формуле:  $KЭД = SAД НП / SAД АХ$ , где SAД НП – площадь треугольника над кривой восстановления АД, причём точками меньшего катета являются точка максимального падения АД и точка выхода уровня АД на плато при проведении функциональной пробы с введением нитропрусида натрия, SAД АХ – площадь треугольника над кривой восстановления АД при проведении пробы с ацетилхолином, причём за меньший из катетов принимают разность между точкой окончания брадикардического кардиального компонента и точкой восстановления АД [1, 2, 3, 4, 5].

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней арифметической ( $\pm m$ ) и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при  $p < 0,05$ . Статистические расчёты проводились с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

**Результаты исследования.** Влияние исследуемых соединений на исходные показатели артериального давления у наркотизированных крыс с моделированием L-NAME индуцированной патологии представлены в таблице 1.

Ежедневное, в течение 7 дней, внутрибрюшинное введение L-NAME привело к выраженному повышению артериального давления до  $190,3 \pm 6,7$  и  $145,0 \pm 3,9$  мм рт.ст. и пятикратному увеличению КЭД за счет резкого уменьшения реакции вазодилатации на ацетилхолин (табл. 1).

Обнаружено, что L-норвалин и соединение фенольной природы КУД-259 (1 мг/кг, ежедневно, внутрижелудочно, в течении 7 суток) не предотвращало артериальной гипертензии, и значения САД и ДАД достоверно не отличались от таковых в группе животных с моделированием L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота (табл. 1). При внутрижелудочном введении соединения фенольной природы КУД 974 обнаружено статистически значимое (относительно группы животных, получавших L-NAME) снижение САД и ДАД (табл. 1).

В таблице 1 представлены результаты функциональных проб на эндотелийзависимое (ацетилхолин 40 мкг/кг в/в) и эндотелийнезависимое (нитропруссид 30 мг/кг в/в) расслабление сосудов у животных с L-NAME индуцированной патологией на фоне введения изучаемых соединений.

Для объективизации оценки коррекции эндотелиальной дисфункции, возникающей при моделировании дефицита оксида азота введением L-NAME, в нашей лаборатории применяется специальный коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) [1]. Он характеризует степень эндотелиальной дисфункции и отражает соотношение площади над реакцией восстановления АД в ответ на введение нитропруссид натрия (НП) к площади над реакцией восстановления АД в ответ на введение ацетилхолина (АХ).

Обработка полученных экспериментальных данных позволила установить, что КУД-974 и КУД-259 обладают эндотелиопротективным действием, выразившимся в статистически значимом снижении КЭД до  $1,9 \pm 0,2$  и  $1,2 \pm 0,1$ , соответственно, в сравнении с группой животных, получавших L-NAME -  $5,4 \pm 0,6$  (табл. 1). Неселективный ингибитор аргиназы L-норвалин (10 мг/кг) также статистически значимо снижал КЭД до  $2,1 \pm 0,2$  (табл. 1).

При анализе абсолютных значений площадей над кривыми восстановления артериального давления при проведении проб соотношение эндотелий зависимой и эндотелий независимой вазодилатации, наиболее близкое к животным контрольной серии, обнаружено группе животных, получавших KUD-974. Так площадь сосудистой реакции в ответ на внутривенное введение ацетилхолина в группе животных, получавших KUD-974 составила  $1101,7 \pm 85,9$  усл.ед., у интактных животных -  $1268,0 \pm 74,8$ , в ответ на внутривенное введение нитропруссид натрия -  $2091,2 \pm 154,6$  и  $1375,3 \pm 93,7$  усл. ед. соответственно. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что в группе животных, получавших KUD-259, площадь сосудистой реакции в ответ на внутривенное введение ацетилхолина статистически значимо выше таковых значений у интактных животных что свидетельствует о эффективном лечении экспериментальной эндотелиальной дисфункции за счет непосредственного влияния на эндотелиоциты и систему синтеза оксида азота в ответ на эндо- и экзогенные стимулы. Длительная реакция на нитропруссид натрия у животных данной экспериментальной группы объясняется повышением чувствительности сосудистой стенки к экзогенному оксиду азота.

**Выводы.** В настоящем исследовании показано, что полученные в результате компьютерного моделирования и высокопроизводительного скрининга из библиотеки соединений фенольной природы активные хиты КУД-974 и КУД-259, обладают выраженным эндотелиопротективным действием. Результаты ранее проведенных нами *in vitro* исследований подтвердили, что полученные соединения обладают наномолярной ингибирующей активностью в отношении Аргиназы II и тромбина. А результаты настоящего исследования продемонстрировали, что фармакологическая активность селективных ингибиторов аргиназы II КУД-259 и КУД-259 превосходит фармакологическую активность неселективного ингибитора аргиназы II L-норвалина. Дальнейшего изучения требует возможность получения активного хита из группы разработанных соединения фенольной природы, в фармакодинамическом профиле

которого будет сочетаться выраженная антигипертензивная активность (как у соединения КУД-974) и эндотелиопотективная активность, наиболее выраженная у соединения КУД-259.

**Таблица 1.** Динамика показателей артериального давления при моделировании дефицита оксида азота и коррекции дефицита оксида азота КУД-974, КУД-259 и L-норвалином.

Группы животных	Функциональные пробы	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт. ст.	S сосудистой реакции при проведении сосудистых проб	Коэффициент эндотелиальной дисфункции
Интактные	Исходные	137,7 ± 3,7	101,9 ± 4,3		1,1±0,1
	ЭЗВ	84,3 ± 4,5	38,7 ± 2,8	1268,0±74,8	
	ЭНЗВ	83,0 ± 3,7	42,1 ± 4,4	1375,3±93,7	
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)	Исходные	190,3 ± 6,7*	145,0 ± 3,9*		5,4±0,6*
	ЭЗВ	110,6 ± 5,2*	82,8 ± 6,6*	695,3±87,6*	
	ЭНЗВ	88,7 ± 4,7	50,8 ± 4,2	3322,7±116,7*	
L-NAME (25 мг/кг)+ L-норвалин (10 мг/кг)	Исходные	180 ± 4,7*	144,6 ± 10,2*		2,1±0,2**
	ЭЗВ	106,7 ± 4,9*	56,1 ± 1,8*	1360,6±126,9**	
	ЭНЗВ	129,3 ± 5,1**	64,6 ± 2,5**	2827,2±429,1**	
L-NAME (25 мг/кг)+ KUD-259 (1 мг/кг)	Исходные	175,9±5,8	133,1±4,8		1,2±0,1** <sup>y</sup>
	ЭЗВ	90,6±4,0 ** <sup>y</sup>	58,9±5,0**	3178±638,8**	
	ЭНЗВ	111,5±7,3 ** <sup>y</sup>	61,9±5,1	3493±367	
L-NAME (25 мг/кг)+ KUD-974 (1 мг/кг)	Исходные	149,1±7,8** <sup>y</sup>	103,5±6,8** <sup>y</sup>		1,9±0,2**
	ЭЗВ	85,6±7,1** <sup>y</sup>	49,9±3,6** <sup>y</sup>	1101,7±85,9**	
	ЭНЗВ	91,3±9,5	45,6±8,4	2091,2±154,6**	

**Примечание:** \* - p < 0,05 в сравнении с группой интактных; \*\* - p < 0,05 в сравнении с группой L-NAME; <sup>y</sup> - p < 0,05 в сравнении с группой, получавшей L-NAME+L-норвалин, ЭЗВ-эндотелийзависимая вазодилатация, ЭНЗВ – эндотелийнезависимая вазодилатация; САД - систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, S – площадь над кривой восстановления артериального давления при проведении фармакологических проб, КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции.

### Список литературы

1. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME- индуцированной модели дефицита оксида азота в

эксперименте / М. В. Покровский, В. И. Кочкаров, Т. Г. Покровская, М. П. Гладченко, Е. Б. Артюшкова, Е. Н. Пашин, М. В. Брусник, Т. Н. Чулюкова, Ю. П. Клявс, М. М. Корнеев, Т. И. Зеленкова, В. А. Малыхин, А. С. Белоус, Я. И. Залозных, А. И. Маяков // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 10. – С. 72 – 77.

2. Модель гипергомоцистеин индуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, К.В. Полонская, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, В.И. Якушев, Л.В. Корокина, В.Ю. Цепелев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - Т. 152. - № 8. - С. 173-176

3. Пат. 2301015. Российская Федерация, МПК7 А61В 5/02. способ оценки эндотелиальной дисфункции / М. В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров Патент. 2301015. - № 2005113243/14, заявл. 10.1.2006; опубл. 20.06.07, Бюл. № 17. – 7 с.

4. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции / Т. Г. Покровская, В. И. Кочкаров, М. В. Покровский, Е. Б. Артюшкова, Е. Н. Пашин, М. В. Корокин, Л. В. Корокина, Я. И. Залозных, Ю. П. Клявс, М. В. Брусник, М. М. Корнеев, Е. С. Черноморцева, Т. А. Чулюкова, Т. И. Зеленкова, И. Н. Ахметзянова, Н. В. Смешко, В. А. Малыхин // Кубанский научный медицинский вестник. - 2007, - №1-2, - С. 146 – 150.

5. Эндотелиопротекторные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, Е.Б. Артюшкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2008, - № 71 (2), - С. 29 - 31.

6. Arginase inhibitor in the pharmacological correction of endothelial dysfunction/ М.В. Pokrovskiy, М.В. Korokin, S.A. Tsepeleva, Т.Г. Pokrovskaya, V.V. Gureev, E.A. Konovalova, O.S. Gudyrev, V.I. Kochkarov, L.V. Korokina, E.N. Dudina, A.V. Babko, E.G. Terehova / International journal of hypertension. - 2011: doi 515047.

7. Synthesis of novel bridged dinitrogen heterocycles and their evaluation as potential fragments for the design of biologically active compounds / Konstantin V. Kudryavtsev, Dmitry A. Shulga, Vladimir I. Chupakhin, Elena I. Sinauridze, Fazly I. Ataullakhanov, Sergey Z. Vatsadze // Tetrahedron, Pergamon Press Ltd. (United Kingdom). – 2014. - V. 70. - № 43. doi: 7854-7864.

8. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-30-35

9. Studying of endothelial and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid at modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovsky // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 16-19.

10. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / I.L. Ivlytskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2012. – Т. 2, №2. – С. 25-35.

## **КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТК-734 НА МОДЕЛИ ГИПО- И РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ**

*Котельникова А.С.<sup>1</sup>, Хаванский А.В.<sup>1</sup>, Даниленко А.П.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В настоящее время, существует широкий арсенал лекарственных препаратов и фармакологических подходов, рекомендованных в терапии ишемических и реперфузионных повреждений, однако их эффективность в полной мере не удовлетворяет

требованиям клинической практики [1-9]. Поэтому, представляется целесообразным провести поиск и изучение веществ, обладающих высокой кардиопротекторной активностью среди производных 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата, в частности СТК-734 [10, 11].

Доклинические исследования на клеточном, молекулярном [12], органном [13], системном и организменном уровнях [14,15], включая специфическую активность [16-20] и токсические исследования в совокупности с исследованиями биоэквивалентности [21], терапевтической эквивалентности и эффективности [22-25] являются неотъемлемой частью исследования инновационных препаратов.

**Цель исследования** – изучить кардиопротекторные эффекты производного 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата – СТК-734.

**Материалы и методы исследования.** Химическое соединение СТК-734 было синтезировано во Всероссийском научном центре по безопасности биологически активных веществ (ВНИЦ БАВ). В качестве референс-препарата использовали мельдоний. В экспериментах на перфузируемых по Лангендорфу изолированных сердцах крысы моделировали гипо- и реперфузионные повреждения (гипоперфузия 10-кратное уменьшение объема перфузии при нормальном содержании  $Ca^{2+}$  (2,5 ммоль/л) [26]. О повреждающем действии судили по динамике показателей сократимости на 5-й и 20-й минуте гипоперфузии, и на 5-й и 20-й минуте реперфузии регистрировали показатели сократимости миокарда: ЧСС, ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  и число реперфузионных фибрилляций.

**Результаты исследования.** Моделирование гипо- и реперфузии обнаружило, что при уменьшении перфузии в 10 раз (ишемическая гипоперфузия) происходило выраженное падение ЧСС и показателей сократимости в течение первых 5 минут.

К 20-й минуте гипоперфузии значения ЧСС, ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  были ниже исходных значений.

Восстановление исходного объема перфузии (реперфузия) сопровождалось развитием реперфузионных аритмий, которые в 3-х случаях из 10-ти приводили к фибрилляциям.

На 5-й минуте реперфузии значения ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  в исследуемых группах оставались ниже исходного уровня. Аналогичная тенденция падения параметров сократимости сохранялась и далее до 20-й мин реперфузии, где значения ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  составили менее половины исходной величины (таблица 1).

Добавление в перфузированный раствор СТК-734 – ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл) и мельдония ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл) статистически значимых изменений ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  и ЧСС в период гипоперфузии к 20-й мин в сравнении с контролем не обнаружено.

В период реперфузии и мельдоний и СТК-734 в равной степени предотвращали падение показателей сократимости, а на 5-й и 20-й мин мало отличались от исходных значений величин, тогда как в контроле их падение составило 50% и более (табл. 1).

Кроме того, в отличие от контроля ни в водном эксперименте не развились фибрилляции, а число реперфузионных аритмий заметно уменьшилось.

Препарат сравнения мельдоний, проявил кардиопротекторное действие, но в тоже время при восстановлении перфузии сократимость восстанавливалась не полностью.

Как видно из таблицы 1 наиболее выраженное кардиопротекторное действие оказывало соединения ССК-734: при проведении эксперимента ни в одной из групп не было обнаружено развитие фибрилляции, а число реперфузионных аритмий заметно уменьшилось. Добавление в перфузионный раствор ССК-734 ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл) к 20-ой минуте реперфузии приводило почти к полному восстановлению сократительной активности

миокарда. Препарат референс мельдоний несколько уступал по эффективности. Близкой была динамика показателей  $+dp/dt_{max}$  и  $-dp/dt_{max}$  таблица 1.

**Таблица 1.** Кардиопротекторное действие СТК-734 ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл) и мельдония ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл) при гипо- и реперфузии на изолированном сердце крыс (в % от исходного уровня) ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

Показатели	Группа животных	Исход	Время гипоперфузии		Время реперфузии	
			5 минут	20 минут	5 минут	20 минут
ЧСС, уд. в мин	контроль	249,3±12,4	-44,6±3,2	-48,3±4,7	-6,6±10,3	-8,8±16,1
	СТК-734	229,4±10,8	-43,3±2,9	-42,8±5,2	-5,9±2,2	-5,8±8,1 *
	мельдоний	232,0±8,7	-56,9±3,4*	-51,5±9,3	-7,4±12,1	-7,8±17,8
ЛЖД, мм рт. ст.	контроль	120,0±9,8	-80,8±7,5	-80,3±9,1	-29,8±8,1	-53,9±4,1
	СТК-734	104,0±11,1	-66,0±7,7	-73,2±8,2	-10,0±13,4	-28,8±8,0*
	мельдоний	102,0±7,1	-48,9±3,4*	-78,5±9,3	-12,4±12,1*	-40,2±7,8*
$+ dp/dt_{max}$ , мм рт. ст.	контроль	2502±215	-86,7±2,5	-78,8±1,5	-41,8±4,1	-65,0±1,3
	СТК-734	2225±210	-77,6±2,0	-77,8±5,0	-10,2±7,8	-26,9±12,0*
	мельдоний	2262,0±210	-80,9±3,4	-80,5±9,3	-33,4±5,1*	-40,9±12,8*
$- dp/dt_{max}$ , мм рт. ст.	контроль	1578±111	-82,6±2,0	-84,8±10,2	-41,6±3,4	-65,2±11,1
	СТК-734	1718±137	-78,5±1,8	-82,5±4,7	-18,8±5,5*	-28,5±6,1*
	мельдоний	1680,0±146	-82,9±3,4	-54,5±9,3	-25,4±4,5*	-29,4±17,8*

**Примечания:** ЛЖД – левожелудочковое давление (мм.рт.ст);  $+dp/dt_{max}$  максимальная скорость сокращения (мм рт.ст./сек);  $-dp/dt_{max}$  максимальная скорость расслабления (мм рт.ст./сек); ЧСС – частота сердечных сокращений (уд./мин). \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля.

**Выводы.** Таким образом, введение СТК-734 ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл) в перфузионный раствор обеспечила достоверное повышение толерантности сердца к негативному воздействию ишемии и последующей реперфузии. Соединение СТК-734 ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл), демонстрирует яркие результаты восстановления насосной функции к 20-й минуте реперфузии и превосходит на порядок по эффективности препарат- референс мельдоний.

#### Список литературы

1. Derivatives of 5-hydroxynicotinic acid: new compounds with cardioprotective action / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, O.G. Kesarev, L.N. Sernov // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. S640-S646. doi: <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v11i03.1472>
2. Evaluation of cardioprotective effects of the incretinmimetics exenatide and vildagliptin in the experiment / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, I.A. Tatarskova, A.V. Khavansky, A.S. Timokhina, A.P. Dovgan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 57-63. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57-63
3. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / K. Reznikov, N. Gorbunova, P. Kolesnichenko, A. Tverskoy, D. Kostina, D. Bashkatova, V. Nikitina // Research Results in Pharmacology. – 2017. – 3(1) – С. 125-136. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136
4. Tarasova, A.P., Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues / A.P. Tarasova., L.M. Danilenko., L.N. Sernov // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. 2017. Т. 3. № 4. С. 132-150.

5. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / Danilenko L.M., Skachilova S.Ya., Nadezhdin S.V., Timokhina A.S., Shcheblykina O.V., Kotelnikova A.S. // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 125-132. doi 10.3897/rrpharmacology.4.28414

6. Госпитальный этап лечения инфаркта миокарда в 13 регионах российской федерации по результатам международного исследования / А.В. Концевая, К. Бейтс, Е.А. Горячкин, Н. Боброва, Л.И. Сыромятникова, Ю.В. Попова, Д.Ю. Платонов, И.В. Осипова, А.М. Недбайкин, Т.Н. Малородова, О.А. Миролубова, Д.В. Крючков, Л.А. Хаишева, А.С. Галявич, М.В. Франц, А.Ю. Ефанов, Д.В. Дупляков, О.М. Драпкина, Д. Леон, М. МакКи и др. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 474-487. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-474-487

7. Изучение противоишемической активности в ряду производных 3-(2, 2, 2-триметилгидразиний) пропионата при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.В. Харитоновна, Г.Н. Клочкова, С.Я.Скачилова, О.Г. Кесарев, К.А. Беляев, А.В. Хаванский // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2011. – № 22-2 (117). – С. 5-8.

8. Малородова, Т.Н. Сравнительная оценка эффективности безафибрата и метформина у больных ИБС и нарушенной толерантностью к глюкозе / Т.Н. Малородова // *Фундаментальные исследования*. – 2007. – № 11. – С. 25.

9. Фармакологическое прекондиционирование 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионатом, новые пути реализации его противоишемических эффектов / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, К.А. Беляев, К.В. Хаванский // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2012. – № 22-3 (141). – С. 98-102.

10. Изучение механизмов кардиопротективного эффекта 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, М.В. Корокин, О.С. Гудырев // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2016. – № 1 (156). – С. 24-26.

11. Эндотелиопротекторное действие милдроната и его производных при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / Л.М. Даниленко, О.В. Харитоновна, М.В. Покровский, О.А. Старосельцева, С.Я. Скачилова, О.Г. Кесарев // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2011. – № 22-2 (117). – С. 58-62.

12. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, L.N. Sernov, A.N. Tishin, D.A. Kostina // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology* – 2016. – Т. 2, №1. – С.:63-66. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-63-66.

13. Imidazoline receptors agonists: Possible mechanisms of endothelioprotection / Soldatov V.O., Shmykova E.A., Pershina M.A., Ksenofontov A.O., Zamitsky Y.M., Kulikov A.L., Peresyphkina A.A., Dovgan A.P., Belousova Y.V. // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. –Т 4, №2 – С.11–19. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.27221

14. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. doi 10.3897/rrpharmacology.4.25530

15. Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.П. Довгань, П.Д. Колесниченко, А.С. Тимохина,



А.С. Котельникова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, №1. – С. 90-96. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-90-96

16. Покровский, М.В. 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионат: роль АТФ-зависимых калиевых каналов в реализации кардиопротективных эффектов / М.В. Покровский, Л.М. Даниленко, И.А. Татаренкова // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 35-38.

17. Yakushev, V.I. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016 – Т 2, № 1. – С. 42-45. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-42-45

18. Endothelial dysfunction: comparative evaluation of ultrasound dopplerography, laser dopplerflowmetry and direct monitoring of arterial pressure for conducting pharmacological tests in rats / V.O. Soldatov, T.N. Malorodova, T.I. Balamutova, A.O. Ksenofontov, A.P. Dovgan, Zh.S. Urozhevskaya // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4. №1. – С. 73-80. doi 10.3897/rrpharmacology.4.2552

19. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, Л.М. Даниленко, И.В. Цыбульский, В.Ю. Цепелев // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2009. – № 4. – С. 11-19.

20. Изучение эндотелиопротективного и коронарного действия производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, Л.В. Корокина Л.В., В.Ю. Цепелев, Л.М. Даниленко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 4 (109). – С. 104-108.

21. Pharmacokinetic studies of new antiparkinsonian drug rapitalam / N.V. Avdeeva, A.L. Kulikov, M.V. Pokrovskii, T.V. Avtina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology – 2016. – Т.2, №4. – С. 3-8. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-3-8

22. Danilenko, L.M. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate: new concept of realization of cardioprotective effect / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т. 5, № 6. – С. 1419-1422.

23. Evaluation of Pharmacological Correction of L-NAME-induced Endothelial Dysfunction, Platelet Aggregation and Venous Tone with Diosmin "Detralex 1000 mg" / Y. Lukyanova, P. Kolesnichenko, V. Gureev, L. Zhilinkova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – 4(4). – С. 1-7. doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31748

24. Противовоспалительные эффекты дистантного ишемического preconditionирования в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, В.И. Кочкаров, А.Е. Королев, Л.В. Корокина, Б.В. Трифонов, О.В. Харитонов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 4-2 (99). – С. 49-53.

25. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном preconditionировании / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.Е. Королев, В.И. Кочкаров, Т.А. Романова, И.А. Татаренкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22-2 (93). – С. 15-18.

26. Исследование кардиопротективного действия моксонидина и доксazosина на модели изолированного сердца крыс / М. В. Покровский, М.С. Брусник, Е. А. Зубарев, Татаренкова И.А. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2001. – № 3. – С. 32-37.

# СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ИНВАЛИДИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ

*Лавриненко Л.В.<sup>1</sup>, Бонцевич Р.А.<sup>2</sup>, Гаврилова<sup>2</sup> А.А., Вовк Я.Р.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ООО «МАКСБелмед», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Инвалидность – серьезная медицинская и социальная проблема. Проведение рекомендуемых реабилитационных мероприятий при заболеваниях печени и цереброваскулярной патологии, прием рациональных лекарственных препаратов в полном объеме, улучшает реабилитационный потенциал и прогноз [1-17].

**Цель.** Оценить показатели частичной реабилитации, у инвалидов, прошедших повторное освидетельствование, и получивших полный комплекс реабилитационных мероприятий, включая медикаментозное лечение.

**Материалы и методы исследования.** Данное исследование основывается на анализе данных информационной базы «Единая автоматизированная вертикально интегрированная информационно-аналитическая система медико-социальной экспертизы (ЕАВИИС МСЭ)». Проведен сравнительный анализ данных за период времени с 01.01.2018 по 01.06.2018 и с 01.01.2019 по 01.06.2019. Основу анализа (Группа-1) составили инвалиды, с основным диагнозом (диапазон по МКБ X) K70-K57 – болезни печени. Пациентам, которым в 2018 г. при первичном освидетельствовании установлена вторая группа инвалидности, в 97% случаев даны рекомендации по восстановительному лечению, включая постоянный прием лекарственных средств. При повторном освидетельствовании в 2019 г. оценена динамика состояния, показатели частичной реабилитации у больных с проведенным полным комплексом реабилитационных мероприятий, включая медикаментозную терапию.

**Результаты исследования.** За период с 01.01.2018г. по 01.06.2018г. больным с заболеванием печени, направленным впервые, в 18 случаях установлена вторая группа инвалидности. В 2019 г. оценена эффективность лечения. Из числа данных пациентов при повторном освидетельствовании в 7 случаях установлена третья группа инвалидности. Таким образом, частичная реабилитация отмечена у 38,9% больных.

Для сравнения эффективности реабилитации, оценены аналогичные показатели у больных с основным диагнозом (диапазон по МКБ X) I60–I69 – цереброваскулярные заболевания (Группа-2). В 2018 г. при первичном освидетельствовании вторая группа инвалидности установлена в 97 случаях. В 2019 г. из числа данных пациентов в 13 случаях установлена третья группа инвалидности. Частичная реабилитация отмечена у 13,4% больных, что достоверно меньше, чем в Группе-1 ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** У пациентов, с заболеваниями печени, имеющих вторую группу инвалидности, при выполнении полного комплекса восстановительных мероприятий, включая рациональную фармакотерапию, в 38,9% отмечается улучшение состояния. Данные лица имеют высокий потенциал и удовлетворительный прогноз при получении комплексных восстановительных мероприятий. Показатели частичной реабилитации у больных с заболеваниями печени достоверно выше, чем у больных с цереброваскулярными заболеваниями (38,9% и 13,4% соответственно).

## Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Гастроэнтерология. Национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - ISBN 978-5-9704-4406-1 - Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444061.html>
2. Неврология: национальное руководство / Под редакцией Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1040 с.
3. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. - 2014. - Т. 24, № 4. - С. 32-8.
4. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. - 2-е изд. - М.: М-Вести, 2005. - 205 с.
5. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1) // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол - 2012; 22(3): 38-48
6. Wiernsperger N. Treatment Strategies For Fatty Liver Diseases // Rev Recent Clin Trials. – 2014. – Vol. 9, N 3. – P.185-94
7. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin V, Gluud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD010542. DOI: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
8. Жизнь после инсульта. Школа здоровья / Под редакцией В.И. Скворцовой. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 296 с.
9. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под редакцией З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.
10. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 560 с.
11. Approaches to antibiotic therapy in patients with calculous pyelonephritis, undergoing in-patient treatment in the department of urology / N.G. Filippenko, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, S.A. Batishchev, T.I. Kulchenkova, V.P. Lihodedova, J.S. Urojevskaya // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 73-78.
12. Analysis of structure and antimicrobial resistance pathogens in patients with acute necrotizing pancreatitis / Malorodova T.N., Pokrovskaya T.G., Urojevskaya J.S. [et al.] // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Т. 8, №3. – С. 15170-15174.
13. Малородова Т.Н., Покровская Т.Г., Смирнов А.А. и др. Подходы к выбору стартовой антибактериальной терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы, находящихся на лечении в белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа. J. Sci. Article. «Health and Education Millennium». 2017;19(5):106-12.
14. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. doi 10.3897/rrpharmacology.4.25530
15. Evaluation of cardioprotective effects of the incretinmimetics exenatide and vildagliptin in the experiment / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, I.A. Tatarenkova, A.V. Khavansky, A.S. Timokhina, A.P. Dovgan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 57-63. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57-63
16. Tarasova, A.P., Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues / A.P Tarasova., L.M Danilenko.,

L.N. Sernov // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 132-150.

17. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / Danilenko L.M., Skachilova S.Ya., Nadezhdin S.V., Timokhina A.S., Shcheblykina O.V., Kotelnikova A.S. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 125-132. doi 10.3897/rrpharmacology.4.28414

## **ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ СЕТЧАТКИ ПРИ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ СЕТЧАТКИ**

*Левкова Е.А.<sup>1</sup>, Луговской С.С.<sup>1</sup>, Пажинский А.Л.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Ишемия является одной из ведущих причин инвалидности по зрению у людей различных возрастных групп [1]. Лечение имеющимися на сегодняшний день препаратами не всегда бывает достаточно успешным, что обеспечивает актуальность проблемы по расширению арсенала лекарственных средств для лечения глазных болезней, связанных с ишемией [2, 3].

Считается, что III тип имидазолиновых рецепторов осуществляют свою функцию через регуляцию концентрации  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  клеток и связан с активацией АТФ-зависимых калиевых каналов [4, 5], что предположительно, будет оказывать положительное действие при коррекции ишемических состояний.

Помимо этого, активация имидазолиновых рецепторов II типа приводит к ингибированию  $Na^+/H^+$  ионообменных каналов. Предполагается, что имидазолиновые рецепторы относятся к семейству нейроцитокининовых рецепторов [6]. В литературе имеются экспериментальные данные о нейропротекторной активности ингибиторов  $Na^+/H^+$  ионообменных каналов I изоформы NHE-1. NHE-1 широко экспрессируются во всех изученных типах нейронов, глиальных клетках, эпителиальных клетках сосудистой оболочки [7].

В связи с вышесказанным, актуальным явилось изучение возможностей фармакологической коррекции ишемических повреждений сетчатки с использованием агонистов имидазолиновых рецепторов в эксперименте.

**Цель исследования.** Повышение эффективности фармакологической коррекции ишемических повреждений сетчатки в эксперименте с использованием неселективных агонистов имидазолиновых рецепторов.

**Материалы и методы исследования.** Опыты проведены на 120 крысах Wistar обоих полов массой  $250 \pm 25$  г. Каждая группа включала 10 крыс. Первая группа – интактные, вторая группа – с ишемией сетчатки (контроль), третья – с коррекцией патологии субстанцией  $K^+C7070$ , 10 мг/кг, четвертая – с коррекцией  $Na^+C7070$ , 10 мг/кг, пятая – с коррекцией  $C7070CO_2$ , 10 мг/кг, шестая - с коррекцией патологии субстанцией  $C7070$ , 10 мг/кг, седьмая – с коррекцией  $C7070$ , 50 мг/кг., восьмая - коррекция  $K^+C7070$ , 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг, девятая - Коррекция  $Na^+C7070$ , 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг, десятая - коррекция  $C7070CO_2$ , 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг, одиннадцатая - коррекция  $C7070$ , 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг, двенадцатая - коррекция  $C7070$ , 50 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг.

Моделирование ишемии сетчатки проводили путем оказания механического давления (110 мм.рт.ст.) на переднюю камеру глаза в течение 30 мин в 1-й день эксперимента [8].

В третьей группе за 60 мин до моделирования патологии вводили Калиевую соль C7070 внутрижелудочно (в/ж) в дозе 10 мг/кг однократно в виде 1% крахмального раствора.

В четвертой группе - натриевую соль C7070 вводили в/ж в дозе 10 мг/кг однократно за 60 мин до моделирования ишемии сетчатки в виде 1% крахмального раствора.

В пятой группе C7070, обработанный CO<sub>2</sub>, под шифром C7070CO<sub>2</sub> вводили в/ж в дозе 10 мг/кг однократно за 60 мин до моделирования ишемии сетчатки в виде 1% крахмального раствора.

В шестой и седьмой группах субстанцию под лабораторным шифром C7070 [9] вводили в/ж в дозе 10 мг/кг, 50 мг/кг соответственно однократно за 60 мин до моделирования ишемии сетчатки в качестве референтной субстанции [10].

Глибенкламид, препарат «Манинил», блокатор АТФ-чувствительных калиевых каналов, вводили внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг однократно за 60 мин до моделирования ишемии для подтверждения реализации ретинопротективного действия фармакологических агентов через активацию АТФ-чувствительных калиевых каналов.

О выраженности протективного эффекта судили по электрофизиологическим изменениям в сетчатке крыс через 72 часа реперфузии [11]. Для этого под наркозом животное фиксировали. Функциональное состояние сетчатки оценивали по амплитуде а- и b- волн электроретинограммы (ЭРГ). Вызванные биопотенциалы пропускались на частоте 1-1000 Гц, усиливались, усреднялись и представлялись графически на экране при помощи Вiorac-systems MP-150 с компьютерной программой AcqKnowledge 4.2 (США) [12, 13, 14].

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях ненормального распределения были рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах (QR). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

**Результаты.** Влияние изучаемых фармакологических агентов на значения амплитуд а- и b-волн электроретинограмм, полученных в экспериментальных группах, представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Влияние калиевой соли C7070; натриевой соли C7070; C7070, обработанной CO<sub>2</sub>; C7070 на значения амплитуд а- и b-волн при коррекции ишемии-реперфузии сетчатки (M±m; n=10), мВ.

№ п.п.	Экспериментальные группы	Амплитуда а-волны, мВ	Амплитуда b-волны, мВ
1	Интактные	0,35 ± 0,03	0,88 ± 0,07 <sup>y</sup>
2	Модель ишемии-реперфузии сетчатки	0,37 ± 0,03	0,44 ± 0,03*
3	Коррекция K <sup>+</sup> C7070, 10 мг/кг	0,35 ± 0,02	0,84 ± 0,03 <sup>y</sup>

№ п.п.	Экспериментальные группы	Амплитуда а-волны, мВ	Амплитуда в-волны, мВ
4	Коррекция Na <sup>+</sup> C7070, 10 мг/кг	0,36 ± 0,02	0,83 ± 0,05 <sup>y</sup>
5	Коррекция C7070CO <sub>2</sub> , 10 мг/кг	0,37 ± 0,03	0,81 ± 0,06 <sup>y</sup>
6	Коррекция C7070, 10 мг/кг	0,36 ± 0,02	0,72 ± 0,06 <sup>y</sup>
7	Коррекция C7070, 50 мг/кг	0,36 ± 0,03	0,86 ± 0,06 <sup>y</sup>
8	Коррекция K <sup>+</sup> C7070, 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	0,35 ± 0,02	0,70 ± 0,06 <sup>y</sup>
9	Коррекция Na <sup>+</sup> C7070, 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	0,36 ± 0,04	0,65 ± 0,06 <sup>*y</sup>
10	Коррекция C7070CO <sub>2</sub> , 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	0,37 ± 0,02	0,48 ± 0,04 <sup>*</sup>
11	Коррекция C7070, 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	0,37 ± 0,04	0,48 ± 0,06 <sup>*</sup>
12	Коррекция C7070, 50 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	0,38 ± 0,04	0,49 ± 0,06 <sup>*</sup>

**Примечание:** \* – p<0,05 в сравнении с интактными; y – p<0,05 в сравнении с моделью ишемии-реперфузии сетчатки.

В каждой группе был рассчитан коэффициент b/a, значения которого представлены в таблице 2.

**Таблица 2.**– Влияние калиевой соли C7070; натриевой соли C7070; C7070, обработанной CO<sub>2</sub>; C7070 на значения коэффициента b/a при коррекции ретиальной ишемии-реперфузии (M±m; n=10), отн. ед.

№ п/п	Экспериментальные группы	b/a
1	Интактные	2,51 ± 0,07
2	Модель ишемии-реперфузии сетчатки	1,19 ± 0,05 <sup>*</sup>
3	Коррекция K <sup>+</sup> C7070, 10 мг/кг	2,40 ± 0,11 <sup>y</sup>
4	Коррекция Na <sup>+</sup> C7070, 10 мг/кг	2,31 ± 0,06 <sup>y</sup>
5	Коррекция C7070CO <sub>2</sub> , 10 мг/кг	2,19 ± 0,09 <sup>y</sup>
6	Коррекция C7070, 10 мг/кг	2,00 ± 0,20 <sup>*y</sup>
7	Коррекция C7070, 50 мг/кг	2,39 ± 0,29 <sup>y</sup>
8	Коррекция K <sup>+</sup> C7070, 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	2,00 ± 0,12 <sup>*y</sup>
9	Коррекция Na <sup>+</sup> C7070, 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	1,81 ± 0,09 <sup>*</sup>
10	Коррекция C7070CO <sub>2</sub> , 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	1,30 ± 0,09 <sup>*</sup>
11	Коррекция C7070, 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	1,30 ± 0,11 <sup>*</sup>
12	Коррекция C7070, 50 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	1,29 ± 0,16 <sup>*</sup>

**Примечание:** \* – p<0,05 в сравнении с интактными; y – p<0,05 в сравнении с моделью ишемии-реперфузии сетчатки.

При моделировании ретиальной ишемии через 72 ч реперфузии коэффициент b/a снижался на 53% (p<0,05) в сравнении с группой интактных животных. На фоне введения K<sup>+</sup>C7070 в дозе 10 мг/кг, а также C7070 в дозе 50 мг/кг b/a достоверно увеличился более чем в 2 раза по сравнению с группой без коррекции (p<0,05). В группе с введением Na<sup>+</sup>C7070 в дозе 10 мг/кг b/a увеличился на 94% по сравнению со значением в группе без коррекции (p<0,05). При введении животным C7070CO<sub>2</sub> в дозе 10 мг/кг b/a в группе вырос на 84% (p<0,05), что также значимо отличается от среднего значения в группе без

коррекции. При коррекции С7070 в дозе 10 мг/кг b/a достоверно вырос на 68% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой с моделью патологии.

Введение глибенкламида в группах с коррекцией патологии  $K^+С7070$ ,  $Na^+С7070$  b/a соответственно возрастает на 68% и 52% в сравнении с группой с моделью ишемии-реперфузии сетчатки, что свидетельствует о частичном сохранении ретинопротективных свойств на фоне блокады АТФ-чувствительных калиевых каналов. В группах с введением глибенкламида на фоне коррекции ишемических повреждений сетчатки  $С7070CO_2$  в дозе 10 мг/кг;  $С7070$  в дозе 10 мг/кг;  $С7070$  в дозе 50 мг/кг предотвращало увеличение коэффициента b/a.

**Выводы.** Исходя из полученных значений амплитуд b-волны и коэффициента b/a в экспериментальных группах, следует, что положительно влияют на электрофизиологическое состояние сетчатки при коррекции ее ишемических повреждений в порядке убывания: калиевая соль  $С7070$  (10 мг/кг),  $С7070$  (50 мг/кг) > натриевая соль  $С7070$  (10 мг/кг) >  $С7070CO_2$  (10 мг/кг) >  $С7070$  (10 мг/кг). Предположительно, большой вклад в реализацию ретинопротективных эффектов изучаемых неселективных агонистов имидазолиновых рецепторов вносят АТФ-чувствительные калиевые каналы, так как их блокада глибенкламидом приводит к частичному нивелированию положительной динамики электрофизиологических показателей сетчатки (значений амплитуды b- волны и b/a) на модели ретинальной ишемии-реперфузии.

#### Список литературы

1. Камилов, Х. М. Состояние общей и регионарной гемодинамики при глазном ишемическом синдроме / Х. М. Камилов, М. С. Касимова, Д. К. Махкамова // Вестник Тамбовского университета. Сер. Естественные и технические науки. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 596-599.
2. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresytkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.A. Dolzhikov, S.B. Nikolaev, A.A. Stepchenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1(2). – С. 25-29. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-25-29
3. Peresytkina, A.A. Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin / A.A. Peresytkina // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 43-50. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.25262
4. Morgan, N.G, Chan, S.L. Imidazoline binding sites in the endocrine pancreas: can they fulfil their potential as targets for the development of new insulin secretagogues? / N.G Morgan, S.L Chan // Curr Pharm Des. - 2001. – Vol. 7, №14. – P. 1413-1431.
5. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresytkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // Research Results in Pharmacology. – Т. 4, №2. – С. 11-18. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.27221
6. Ernsberger, P. The  $I_1$ -imidazoline receptor and its cellular signaling pathways / P. Ernsberger // Ann. NY Acad. Sci. – 1999. – Vol. 881. – P. 35-53.
7. Нейропротекторные свойства нового ингибитора  $Na^+/H^+$ -обменника соединения РУ-1355 на модели фокальной ишемии у крыс / А. А. Спасов, В. Ю. Муравьева, Н. А. Гурова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 4. – С. 3-7. doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-4-3-7
8. Shabelnikova, A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / A. S. Shabelnikova // Research

Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 67-90. doi : 10.18413/2313-8971-2016-2-2-67-90.

9. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / A.A. Buzov, A.L. Kulikov, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskii, O.A. Osipova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 52-57. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-52-57

10. Пересыпкина, А. А. Пути фармакологической коррекции повреждений сетчатки в эксперименте : дис. д-ра биол. наук: 14.03.06 / А. А. Пересыпкина. – Белгород, 2018. – 282 с.

11. Электрофизиологические и гистоморфометрические изменения в сетчатке крыс при фармакологическом прекондиционировании эритропоэтином, никорандилом на модели ишемии-реперфузии глаза / А. А. Пересыпкина, М. В. Покровский, А. С. Шабельникова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – №11-1 (182), вып. 26-1. – С. 113-117.

12. The development of hypertensive neuroretinopathy model on wistar rats / A.A. Peresyapkina, A.A. Dolzhikov, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1 – С. 18-31. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-18-31.

13. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by minoxidil, sildenafil in experiment / A.A. Peresyapkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 34-44. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-34-44

14. Peresyapkina, A.A. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by dimethylaminoethanol derivative 19-16 in experiment / A.A. Peresyapkina // Research Results in Pharmacology. – 2017. – Т. 3, №4. – С. 113-119. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-113-119

## **КОРРЕКЦИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В СЕТЧАТКЕ НА ФОНЕ ЕЕ ИШЕМИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АГОНИСТОВ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

*Левкова Е.А.<sup>1</sup>, Луговской С.С.<sup>1</sup>, Пажинский А.Л.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В связи с тем, что звеном патогенеза ряда заболеваний глазного дна является ишемия сетчатки [1], коррекция ишемических повреждений является актуальной проблемой современной офтальмологии и фармакологии, которую потенциально можно решить с помощью применения агонистов имидазолиновых рецепторов. Имидазолиновые рецепторы II типа широко распространены в головном мозге, и их лиганды могут обладать терапевтическим потенциалом в качестве нейропротекторных агентов [2, 3], а также представляют собой новую мишень для лечения неврологических расстройств и заслуживают большего внимания исследователей для перевода доклинических результатов в фармакотерапию [4].

Известно, что активация имидазолиновых рецепторов II типа снижает вольтаж-зависимую активацию Ca<sup>2+</sup>-каналов нейронов, иннервирующих сосуды [5]. Препараты, которые ингибируют опосредованный NMDA-рецептором приток Ca<sup>2+</sup>, являются потенциальными средствами для лечения заболеваний мозга, в патогенезе которых задействована эксайтотоксичность.



Предполагаемый механизм нейроретинопротективного действия агонистов имидазолиновых рецепторов II типа может быть связан с ингибированием  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  ионообменных каналов в нейронах сетчатки, ингибированием NMDA-рецепторов; III типа - с активацией АТФ-чувствительных калиевых каналов в сосудах и нейронах сетчатки.

В связи с вышесказанным, актуальным явилось изучение возможностей фармакологической коррекции ишемических повреждений сетчатки с использованием агонистов имидазолиновых рецепторов в эксперименте.

**Цель.** Повышение эффективности фармакологической коррекции микроциркуляторных изменений в сетчатке на фоне ее ишемии с использованием неселективных агонистов имидазолиновых рецепторов.

**Материалы и методы исследования.** Опыты проведены на 120 крысах Wistar обоих полов массой  $250 \pm 25$  г. Каждая группа включала 10 крыс. Первая группа – интактные, вторая группа – с ишемией сетчатки (контроль), третья – с коррекцией патологии субстанцией  $\text{K}^+\text{C7070}$ , 10 мг/кг, четвертая – с коррекцией  $\text{Na}^+\text{C7070}$ , 10 мг/кг, пятая – с коррекцией  $\text{C7070CO}_2$ , 10 мг/кг, шестая - с коррекцией патологии субстанцией  $\text{C7070}$ , 10 мг/кг, седьмая – с коррекцией  $\text{C7070}$ , 50 мг/кг., восьмая - коррекция  $\text{K}^+\text{C7070}$ , 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг, девятая - Коррекция  $\text{Na}^+\text{C7070}$ , 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг, десятая - коррекция  $\text{C7070CO}_2$ , 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг, одиннадцатая - коррекция  $\text{C7070}$ , 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг, двенадцатая - коррекция  $\text{C7070}$ , 50 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг.

За 15 мин до моделирования ишемии осуществляли наркотизацию внутрибрюшинным введением 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 в течение 30 мин в 1-й день эксперимента [6].

В третьей группе за 60 мин до моделирования патологии вводили Калиевую соль  $\text{C7070}$  внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг однократно в виде 1% крахмального раствора.

В четвертой группе - натриевую соль  $\text{C7070}$  вводили внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг однократно за 60 мин до моделирования ишемии сетчатки в виде 1% крахмального раствора.

В пятой группе  $\text{C7070}$ , обработанный  $\text{CO}_2$ , под шифром  $\text{C7070CO}_2$  вводили внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг однократно за 60 мин до моделирования ишемии сетчатки в виде 1% крахмального раствора.

В шестой и седьмой группе субстанцию под лабораторным шифром  $\text{C7070}$  вводили внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг, 50 мг/кг однократно за 60 мин до моделирования ишемии сетчатки в виде 1% крахмального раствора при коррекции экспериментальной ишемии-реперфузии сетчатки в качестве референтной субстанции [7].

Глибенкламид, препарат «Манинил» (Берлин-Хеми АГ, Германия), блокатор АТФ-чувствительных калиевых каналов, вводили внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг [8, 9, 10, 11] однократно за 60 мин до моделирования ишемии [12] для подтверждения реализации ретинопротективного действия фармакологических агентов через активацию АТФ-чувствительных калиевых каналов. В восьмой группе Глибенкламид в дозе 5 мг/кг вводили в/ж, затем  $\text{K}^+\text{C7070}$  в дозе 10 мг/кг в/ж за 60 мин до моделирования ишемии сетчатки однократно. В девятой группе - Глибенкламид в дозе 5 мг/кг вводили в/ж, затем  $\text{Na}^+\text{C7070}$  в дозе 10 мг/кг в/ж за 60 мин до моделирования ишемии сетчатки однократно. В десятой - Глибенкламид в дозе 5 мг/кг вводили в/ж, затем  $\text{C7070CO}_2$  в дозе 10 мг/кг в/ж за 60 мин до моделирования ишемии сетчатки однократно. В одиннадцатой - Глибенкламид в дозе 5 мг/кг вводили в/ж, затем  $\text{C7070}$  в дозе 10 мг/кг в/ж за 60 мин до моделирования ишемии сетчатки однократно. В двенадцатой - Глибенкламид в дозе 5 мг/кг вводили в/ж,

затем С7070 в дозе 50 мг/кг в/ж за 60 мин до моделирования ишемии сетчатки однократно.

Уровень микроциркуляции в сетчатке крыс регистрировали через 72 часа реперфузии при помощи лазер Допплер флоуметра Biopac-systems MP-150 и датчика игольчатого типа TSD-144 (США) [13, 14, 15, 16, 17]. Регистрацию уровня микроциркуляции в сетчатке оценивали в десяти точках, из полученных значений выводили среднее, которое вносили в протокол и принимали за уровень микроциркуляции в сетчатке у данного животного.

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях ненормального распределения были рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах (QR). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

**Результаты.** Уровень микроциркуляции в сетчатке интактных крыс составил  $743,9 \pm 5,0$  п.е.; в группе с моделью патологии –  $353,3 \pm 11,7$  п.е., что достоверно ниже значения в группе интактных животных ( $p < 0,05$ ). На фоне коррекции патологии  $K^+C7070$  в дозе 10 мг/кг, а также С7070 в дозе 50 мг/кг уровень ретинальной микроциркуляции возрастает более чем в 2 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой без коррекции и не отличается от среднего значения нормы, что позволяет говорить о восстановлении микрокровотока в сетчатке. При коррекции патологии  $Na^+C7070$  в дозе 10 мг/кг уровень микроциркуляции увеличивается на 70,4% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой без коррекции, но не достигает целевых значений. При коррекции С7070СО<sub>2</sub> в дозе 10 мг/кг, а также С7070 в дозе 10 мг/кг уровень микроциркуляции увеличился соответственно на 12% и 13% по сравнению со значением в группе без коррекции и значимо не отличается от него.

В группе с коррекцией  $K^+C7070$  в дозе 10 мг/кг и введением глибенкламида в дозе 5 мг/кг уровень кровотока в сетчатке значимо отличается от значений нормы, но на 27,5% выше значений в группе без коррекции ( $p < 0,05$ ). В группе с коррекцией  $Na^+C7070$  в дозе 10 мг/кг и введением глибенкламида в дозе 5 мг/кг уровень кровотока в сетчатке так же значимо отличается от нормы и на 21,3% превышает значение в группе без коррекции ( $p < 0,05$ ). Введение глибенкламида в группах с коррекцией ишемических повреждений сетчатки С7070СО<sub>2</sub> в дозе 10 мг/кг; С7070 в дозе 10 мг/кг; С7070 в дозе 50 мг/кг почти полностью предотвращало увеличение уровня ретинального кровотока. Результаты ЛДФ-метрии представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Влияние калиевой соли С7070; натриевой соли С7070; С7070, обработанной СО<sub>2</sub>; С7070 на значение уровня ретинального микрокровотока при коррекции ишемии-реперфузии сетчатки ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ), п.е.

№ п.п.	Экспериментальные группы	Уровень микрокровотока, п.е.
1	Интактные	$743,9 \pm 5,0$
2	Модель ишемии-реперфузии сетчатки	$353,3 \pm 11,7^*$
3	Коррекция $K^+C7070$ , 10 мг/кг	$732,7 \pm 16,9^y$
4	Коррекция $Na^+C7070$ , 10 мг/кг	$602,1 \pm 15,0^{*y}$
5	Коррекция С7070СО <sub>2</sub> , 10 мг/кг	$398,2 \pm 11,6^*$

№ п.п.	Экспериментальные группы	Уровень микрокровотока, п.э.
6	Коррекция С7070, 10 мг/кг	394,1 ± 9,2*
7	Коррекция С7070, 50 мг/кг	740,6 ± 12,1 <sup>y</sup>
8	Коррекция К <sup>+</sup> С7070, 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	450,4 ± 14,2 <sup>xy</sup>
9	Коррекция Na <sup>+</sup> С7070, 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	428,5 ± 13,3 <sup>xy</sup>
10	Коррекция С7070СО <sub>2</sub> , 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	365,1 ± 10,3*
11	Коррекция С7070, 10 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	354,8 ± 12,1*
12	Коррекция С7070, 50 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	365,2 ± 15,3*

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  в сравнении с интактными; у –  $p < 0,05$  в сравнении с моделью ишемии-реперфузии сетчатки.

**Выводы.** Исходя из полученных данных оценки уровня микроциркуляции в сетчатке в экспериментальных группах, следует, что положительно влияют на состояние ретинального кровотока в порядке убывания: С7070 (50 мг/кг) > калиевая соль С7070 (10 мг/кг) > натриевая соль С7070 (10 мг/кг) > С7070СО<sub>2</sub> (10 мг/кг) > С7070 (10 мг/кг).

Предположительно, блокада АТФ-чувствительных калиевых каналов глибенкламидом приводит к частичному нивелированию положительной динамики уровня кровотока в сетчатке при коррекции ретинальной ишемии-реперфузии изучаемыми субстанциями.

#### Список литературы

1. Нероев В.В. Ишемия сетчатки и оксид азота/ В.В. Нероев // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2003. - №5. - С.37-40.
2. Head, G. A. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential / G. A. Head, D. N. Mayorov // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. – 2006. – Vol. 4, № 1. – P. 17-32.
3. Neuroprotective effects of a structurally new family of high affinity Imidazoline I<sub>2</sub> receptor ligands / S. Abás, A. M. Erdozain, B. Keller [et al.] // ACS Chem. Neurosci. – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 737-742. doi: 10.1021/acscchemneuro.6b00426
4. Li, J.X. Imidazoline I<sub>2</sub> receptors: an update / J. X. Li // Pharmacol. Ther. – 2017. – Vol. 178. – P. 48-56. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.03.009
5. Agmatine suppresses peripheral sympathetic tone by inhibiting N-type Ca(2+) channel activity via imidazoline I<sub>2</sub> receptor activation / Y. Kim , J. Jeong , D. Ahn, S. Chung // Biochemical and Biophysical Research Communications. - 2016. – Vol. 477, № 3. – P. 406-412. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.06.086
6. Shabelnikova, A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / A.S. Shabelnikova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 67-90. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-67-90.
7. Пересыпкина, А.А. Пути фармакологической коррекции повреждений сетчатки в эксперименте : дис. д-ра биол. наук: 14.03.06 / А. А. Пересыпкина. – Белгород, 2018. – 282 с.
8. ATP-dependent potassium channels are implicated in simvastatin pretreatment-induced inhibition of apoptotic cell death after renal ischemia/reperfusion injury [Electronic resource] / K. Dowlatshahi, M. Ajami, H. Pazoki-Toroudi [et al.] // Med. J. Islam. Repub. Iran. – 2015. – Vol. 29. – Art. 191. – Mode of access: <http://mjiri.iums.ac.ir/article-1-2749-en.pdf>.
9. Denisiuk, T. A. Pharmacotherapeutic strategies for endothelial dysfunction correction with use of statines in syndrome of systemic inflammatory response / Т.А. Denisiuk // Research

result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 35-77. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-135-156.

10. Role of nitric oxide and KATP channel in the protective effect mediated by nicorandil in bile duct ligation-induced liver fibrosis in rats / Y. S. Mohamed, L. A. Ahmed, H. A. Salem [et al.] // Biochem. Pharmacol. – 2018. – Vol. 151. – P. 135-142. doi: 10.1016/j.bcp.2018.03.003

11. The role of ATP-sensitive potassium channel on acute urinary retention and subsequent catheterization in the rat / F. Ohmasa, M. Saito, S. Shimizu [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2010. – Vol. 635, № 1-3. – P. 194-197. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.02.052

12. Шабельникова, А. С. Коррекция ишемических повреждений сетчатки с использованием дистантного и фармакологического preconditionирования рекомбинантным эритропоэтином: дис. ... канд. биол. наук : 14.03.06 / А. С. Шабельникова. – Белгород, 2016. – 141 с.

13. Study of the microcirculation level in bone with osteoporosis and osteoporotic fractures during therapy with recombinant erythropoietin, rosuvastatin and their combinations / D.S.R. Rajkumar, O.S. Gudyrev, A.V. Faitelson et al. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – Vol.1, № 4.- С. 57-60. doi : 10.18413/2313-8971-2015-1-4-57-60.

14. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyphkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.A. Dolzhikov, S.B. Nikolaev, A.A. Stepchenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 25-29. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-25-29

15. Peresyphkina, A.A. Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin / A.A. Peresyphkina // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 43-50. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.25262

16. The development of hypertensive neuroretinopathy model on wistar rats / A.A. Peresyphkina, A.A. Dolzhikov, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1 – С. 18-31. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-18-31.

17. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by minoxidil, sildenafil in experiment / A.A. Peresyphkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 34-44. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-34-44

## **НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ЭТИЛТИАДИАЗОЛА ЛХТ 4-15**

*Мартынов М.А.<sup>1</sup>, Анциферов О.В.<sup>1</sup>, Мартынова О.В.<sup>1</sup>, Нестерова Н.И.<sup>1</sup>,  
Череватенко Р.Ф.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В настоящее время количество пациентов с цереброваскулярными заболеваниями неуклонно растет. Все чаще нарушение мозгового кровообращения (НМК) происходит у трудоспособных и социально активных лиц среднего возраста. За последние годы изучения различных аспектов цереброваскулярной патологии значительно активизировалось, что привело к существенному прогрессу в области профилактики, лечения и восстановления после перенесенного инсульта, а так же к снижению смертности от этого заболевания [1]. Перспективным для изучения церебропротекторного действия при ишемическом инсульте является производные этилтиадиазола под шифром

ЛХТ 04-15. Соединения обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе и нейропротективными эффектами [2, 3].

**Цель исследования.** Исследовать на наличие нейропротекторных эффектов новое производное этилтиадаизола ЛХТ 4-15

**Материалы и методы исследования.** В эксперименте было выделено 4 группы крыс (n=10): 1) интактные, 2) ложнооперированные, 3) с тотальной церебральной ишемией, 4) с тотальной церебральной ишемией и предварительным введением за 60 минут ЛХТ 04-15 в дозе 50 мг/кг. Соединение вводили внутривенно через зонд. Данное вещество синтезировано в ОАО «Всероссийский центр по изучению безопасности биологически активных веществ» (ВНИЦ БАВ, Россия, Старая Купавна). Наркотизацию животных в эксперименте выполняли с применением золептила 60 мг/кг и хлоралгидрата 150 мг/кг. Все эксперименты были выполнены в соответствии с методическими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств при нарушениях мозгового кровообращения. В работе была использована модель патологии, при которой осуществляли временную окклюзию двух общих сонных артерий на 4 минуты, с предварительной коагуляцией двух вертебральных артерий [4-14]. Протокол исследования включал следующие этапы: моделирование ишемии головного мозга; оценку уровня поведенческого статуса (2 сутки после моделирования патологии). В эксперименте использовали тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» и тест на актиметрию в инфракрасной рамке. О выраженности церебропротекторного эффекта судили по поведенческому статусу грызунов. При статистической обработке данных рассчитывается среднее значение, величину стандартного отклонения. Различия считаются достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** За контроль принимали данные, полученные от животных с тотальной ишемией головного мозга.

Поведенческий статус крыс оценивали с помощью теста «Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ)» (Табл. 1). В группе с 4-сосудистой 4-минутной ИГМ (ишемия головного мозга) у животных наблюдалось значительное снижение горизонтальной активности, увеличение времени пребывания в темных рукавах. Снижение вертикальной активности проявлялось в снижении стоек, свешиваний приблизительно на 75%. Сохранялось минимальное ориентировочно-исследовательское поведение. В поведенческом тесте ПКЛ группа крыс с ИГМ и предварительным введением ЛХТ 04-15 в дозе 50 мг/кг проявляли себя более активно по сравнению с контрольной группой. Это проявлялось в увеличении горизонтальной и вертикальной активности, что отражалось в большем количестве стоек и свешиваний. Ориентировочно-исследовательское поведение снижалось, но незначительно ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.** Влияние ишемии головного мозга на поведенческую активность животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» ( $M \pm m$ ; n=10)

Критерий	Группы			
	интактные	ЛО	ИГМ	ЛХТ 50мг/кг + ИГМ
Темный рукав, t	86,8±12,3	120±7,1	167,3±2,9	129±7,3*
Светлый рукав, t	93,2±12,3	60±7,1	12,7±2,9	51,4±7,3*
Стойки, шт.	5,8±0,6	4,4±0,7	2,9±0,5	4,9±0,9*
Свешивания, шт.	6,9±0,7	4,9±0,3	1±0,2	3±0,5*

При оценке двигательной активности животных в тесте актиметрии с инфракрасным мониторингом активности IR Actimeter после моделирования патологии активность крыс падала: уменьшались общая активность, количество стереотипных движений, максимальная скорость, общая дистанция. Время отдыха, в сравнении с ложнооперированными увеличивалось (Табл. 2).

Группа животных с предварительным введением ЛХТ 04-15 в дозе 50 мг/кг была более активнее, развивала большую скорость, проходила более длинную дистанцию. Время отдыха в данной группе ниже в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ) (Табл. 2).

**Таблица 2.** Влияние ишемии головного мозга на поведенческую активность животных в тесте актиметрии ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Критерии	Группы			
	Интактные	ЛО	ИГМ	ЛХТ 50мг/кг + ИГМ
Общая активность, у.е.	775 $\pm$ 52,02	688,8 $\pm$ 29,87	451,9 $\pm$ 45,05*	565,1 $\pm$ 45,60*
Стереотипы движения, у.е.	73,1 $\pm$ 2,71	55,2 $\pm$ 4,56	27,4 $\pm$ 3,00*	38,4 $\pm$ 3,52*
Максимальная скорость, у.е.	34,57 $\pm$ 1,82	30,29 $\pm$ 2,17	20,88 $\pm$ 1,68*	26,68 $\pm$ 1,51*
Общая дистанция, у.е.	1497,14 $\pm$ 36,67	1386,8 $\pm$ 51,25	756,30 $\pm$ 72,11*	1055,92 $\pm$ 124,76*
Время отдыха, у.е.	75,53 $\pm$ 13,23	98,15 $\pm$ 6,02	162,17 $\pm$ 17,17*	129,7 $\pm$ 13,52*

**Выводы.** Таким образом, данные полученные в поведенческих тестах экспериментальных групп подтверждают теорию наличия у производного этилтиадиазола под шифром ЛХТ 4-15 нейропротекторных свойств. В связи с этим, можно предположить, что ЛХТ 4-15 обладает антиоксидантной и антигипоксической активностью и блокирует активацию свободнорадикальных процессов, а также перекисного окисления липидов клеточных мембран, имеющих место при развитии острого инфаркта миокарда, ишемического и геморрагического инсультов, острых нарушений регионального и общего кровообращения.

#### Список литературы

1. Спасов А. А., Федорчук В. Ю., Гурова Н. А. и др. Методологический подход для изучения нейропротекторной активности в эксперименте [Текст]. Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2014; 4: 39-45.
2. Juszczak M., Walczak K., Langner E., et al. Neuroprotective activity of 2-amino-1,3,4-thiadiazole derivative 4BrABT-an in vitro study // Ann Agric Environ Med.- 2013.- Vol.20(3).-P.575-9.
3. Rzeski W., Matysiak J., Kandefler-Szerszeń M. Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1,3,4-thiadiazolebased compound // Bioorg Med Chem.- 2007.- Vol.15(9).-P.3201-7.
4. Martynova O.V. 2017 Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic - reperfusion brain injury // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №3. – С. 20-36. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-20-36.

5. Shabelnikova, A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / Shabelnikova A.S. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 67-90.

6. Correction of Retinal Angiopathy of Hypertensive Type by Minoxidil, Sildenafil in Experiment / Peresyphkina A.A., Gubareva V.O., Levkova E.A., Shabelnikova A.S. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 34-44.

7. Pharmacokinetic studies derived indole SS-68 with antiarrhythmic and antianginal properties / Galenko-Yaroshevsky P.A., Kulikov A.L., Vankov D.V., Avtina T.V., Suzdalev K.F., Pokrovskii M.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 20-24.

8. Use of Larginineimmobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial disfunction / Shakhno, E., Savitskaya, T., Pokrovskaya, T., Yakushev, V., Pokrovsky, M., Grinshpan, D. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35.

9. Diabetic foot syndrome: importance of microbiological monitoring and antimicrobial penetration of chemotherapeutic agents into the soft tissue lower limb in determining the treatment / Malorodova, T.N., Pokrovskaya, T.G., Kazakova, E.E., Urozhevskaya, Z.N. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 91-98.

10. Pleyotropicantiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / Bogus, S.K., Dukhanin, A.S., Kucheryavenko, A.F., Vinakov, D.V., Suzdalev, K., Galenko-Yaroshevsky, P.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13.

11. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / Ragulina, V.A., Kostina, D.A., Dovgan, A.P., Burda, Y.E., Nadezhdin, S.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124.

12. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / Voronkov, A.V., Pozdnyakov, D.I. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>

13. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-il-propyl)-1 H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) / Bogus, S.K., Galenko-Yaroshevsky, P.A., Suzdalev, K.F., Sukoyan, G.V., Abushkevich, V.G. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – о С. 133-150. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28592>

14. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension / Korokina, L.V., Zhernakova, N.I., Korokin, M.V., Pokopejko, O.N. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 59-76. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27732>

## **ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У КРЫС С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ С ПОМОЩЬЮ ТЕСТА ROTA-ROD.**

*Мартынова О.В.<sup>1</sup>, Анциферов О.В.<sup>1</sup>, Череватенко Р.Ф.<sup>1</sup>, Мартынов М.А.<sup>1</sup>,  
Нестерова Н.И.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Бытовой и производственный травматизм, в том числе и черепно-мозговая травма (ЧМТ) - заболевания, которые являются основной проблемой общественного здравоохранения во всех промышленно развитых странах и ведут к

стойкой потере трудоспособности, а так же высокой смертности, инвалидизации и приводят к высоким затратам на лечение. В настоящее время ЧМТ не имеет эффективного лечения. Диагностика и лечения данной патологии является одной из важнейших проблем в современной медицине, поэтому разработка и внедрение новых экспериментальных методик и веществ, которые способны снизить степень повреждений головного мозга и уровень летальности, остается одной из основных задач современного здравоохранения.

**Цель исследования.** Исследовать нейродинамические нарушения у крыс при черепно-мозговой травме с использованием теста Rota-Rod

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент проводили на 48 половозрелых крысах - самцах линии «Wistar» 5–6-месячного возраста ( $m=220-240$  гр), которым моделировали черепно-мозговую травму в специальной установке с помощью грузов различной массы. Далее, проводили оценку неврологического дефицита в тесте Rota-Rod. Грызуны содержались с соблюдением всех правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований на территории РФ. Животные находились в стандартных условиях, которые соответствуют санитарным правилам (№ 1045-73), утвержденным МЗ СССР 06.04.73г. по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) и ГОСТ Р 53434-2009

Для воспроизведения ЧМТ собрали устройство, основой которого являлась модель, предложенная Т.Ф. Соколовой и Ю.В. Редькиным [1, 2]. Место воздействия ударной нагрузки определялось исходя из анатомии коры головного мозга крысы. Воздействие осуществлялось в зоне локализации моторной и сенсорной коры (поля Fr1, Fr3, FL, HL, Par1, Par2) [3, 4]. Крыс в эксперименте наркотизировали внутрибрюшинным введением хлоралгидрата (350 мг/кг). Протокол исследования включал следующие этапы: моделирование ЧМТ; тест «Rota-rod». *Тест «Rota-rod»* - тест на моторную координацию движений, который активно используется при патологиях мозгового кровообращения. В данном эксперименте использовали постоянная скорость вращения стержня – 20 об/мин. Регистрировали латентный период (ЛП) первого падения (время первого падения животного с вращающегося стержня) и суммарное время удержания на вращающемся стержне за 3 попытки. Тест «Rota-rod» проводили через 24, 48 и 72 часа после моделирования ЧМТ, в нем измеряли 2 показателя: латентный период первого падения и суммарное время удержания за 3 попытки в течение 3-х минут [5-10].

Выделяли 4 группы ( $n=12$ ) животных:

- 1) интактные;
- 2) ЧМТ при высоте поднятия груза – 0,6м, вес – 145 гр.;
- 3) ЧМТ при высоте поднятия груза – 0,6м, вес – 155 гр.;
- 4) ЧМТ при высоте поднятия груза – 0,6м, вес – 170 гр.

Животных группы контроля фиксировали в установке, но травму не наносили.

Статистический анализ сделан с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 [11-14].

**Результаты исследования.** В эксперименте были получены следующие показатели летальности в группе:

- 1) интактные-0%,
- 2) вес 145гр.-10%, в первые сутки гибели животных не фиксировали, а в последующие 3 суток умерло одно животное (10%)
- 3) вес 155 гр.-30% интраэкспериментально погибло одно животное, в последующие 3 суток умерло 2 животных (30%)
- 4) вес 170 гр. - 60% интраэкспериментально погибло 3 животных, в последующие 3 суток умерли еще три животных (60%).



При проведении теста «Rota-rod» в группах с ЧМТ фиксировали снижение показателей. Так же определялась регрессия суммарного времени удержания с первых по третьей сутки исследования (таблица 1,2). Моделирование ЧМТ у животных экспериментальных групп вызвало проявление значительных нарушений силы и координации. С увеличением массы груза, снижались значения латентного периода(ЛП) 1падения. Во второй группе у грызунов, наблюдались менее выраженные нарушения силы и координации с положительной динамикой на 2-е сутки наблюдения, которая выражалась в увеличении ЛП первого падения и особенно суммарного времени удержания за 3 попытки. Самые низкие показатели наблюдались в 4й группе.

**Таблица 1.** Время удержания животных на вращающемся стержне в тесте «Rota-rod» за 1 попытку

Группа, сек Время	интактная 1 группа	2 гр. m=145 гр.	3 гр. m=155 гр.	4гр. m=170 гр.
24 часа	72±1,92	58±1,81*	39±2,39*	5±0,85*
48 часов	94±1,88	66±1,91*	42±1,31*	11±0,69*
72 часа	125±3,16	82±1,72*	47±2,53*	14±0,98*

**Примечание:** здесь и везде далее \* – $p < 0,05$ , # – $p > 0,05$ .

**Таблица 2.** Время удержания животных на вращающемся стержне в тесте «Rota-rod» за 3 попытки

Группа, сек Время	интактная 1 группа	2 гр. m=145 гр.	3 гр. m=155 гр.	4гр. m=170 гр.
24 часа	151±3,19	121±3,17*	74±1,18*	73±1,82*
48 часов	163±4,23	139±2,36*	89±2,06*	75±2,12*
72 часа	170±2,02	152±2,65*	92±1,77*	62±3,31*

**Выводы.** В результате проведенного исследования было выявлено, что с увеличением массы груза увеличивается степень нейродегенеративных нарушений у крыс

#### Список литературы

1. Соколова Т.Ф., Редькин Ю.В. Способ нанесения дозированной закрытой черепно-мозговой травмы у белых крыс // Вопросы нейрохирургии. 1986. № 2. С. 68-69.
2. Shabelnikova, A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / Shabelnikova A.S. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 67-90.
3. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA The epidemiology of traumatic brain injury. J Head Trauma Rehabil. 2010; 25:72-80.doi:10.1097/HTR.0b013e3181ccc8b4
4. Correction of Retinal Angiopathy of Hypertensive Type by Minoxidil, Sildenafil in Experiment / Peresykina A.A., Gubareva V.O., Levkova E.A., Shabelnikova A.S. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 34-44.
5. Bohlen, M. Calibration of rotational acceleration for the rotarod test of rodent motor coordination / M. Bohlen, A. Cameron, P. Metten et al // J. Neurosci. Methods. 2009. Vol. 178, № 1. P. 10-14.doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.11.001
6. Pharmacokinetic studies derived indole SS-68 with antiarrhythmic and antianginal properties / Galenko-Yaroshevsky P.A., Kulikov A.L., Vankov D.V., Avtina T.V., Suzdalev K.F., Pokrovskii M.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 20-24.

7. Use of Larginineimmobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial disfunction / Shakhno, E., Savitskaya, T., Pokrovskaya, T., Yakushev, V., Pokrovsky, M., Grinshpan, D. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35.

8. Diabetic foot syndrome: importance of microbiological monitoring and antimicrobial penetration of chemotherapeutic agents into the soft tissue lower limb in determining the treatment / Malorodova, T.N., Pokrovskaya, T.G., Kazakova, E.E., Urozhevskaya, Z.N. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 91-98.

9. 10. Pleyotropicantiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / Bogus, S.K., Dukhanin, A.S., Kucheryavenko, A.F., Vinakov, D.V., Suzdalev, K., Galenko-Yaroshevsky, P.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13.

10. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / Ragulina, V.A., Kostina, D.A., Dovgan, A.P., Burda, Y.E., Nadezhdin, S.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124.

11. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica [Текст] / 3-е изд. – Москва : Медиа Сфера, 2006. С. 305.

12. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tret-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / Voronkov, A.V., Pozdnyakov, D.I. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>

13. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-il-propyl)-1 H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) / Bogus, S.K., Galenko-Yaroshevsky, P.A., Suzdalev, K.F., Sukoyan, G.V., Abushkevich, V.G. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – о С. 133-150. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28592>

14. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension / Korokina, L.V., Zhernakova, N.I., Korokin, M.V., Pokopejko, O.N. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 59-76. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27732>

## МОРФОЛОГО-ТАКСОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОДА CRATAEGUS L.

*Медяник А.М.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО КГМУ «Курский государственный медицинский университет»,  
г. Курск, РФ

**Актуальность.** На современном этапе развития общества резко увеличилось использование природно-ресурсного потенциала растительного мира, что, в свою очередь, привело к уменьшению биоразнообразия растений, обеднению флоры и истощению запасов дикорастущих лекарственных растений. Возникла проблема заготовки лекарственного растительного сырья, необходимого для нужд здравоохранения. Именно поэтому в настоящее время поиск новых источников лекарственного растительного сырья с целью расширить сырьевую базу является актуальной проблемой. Для решения данной проблемы нами было проведено морфолого-таксономическое исследование рода *Crataegus* L.[1-3].

**Цель исследования.** Провести морфолого-таксономический анализ растений рода *Crataegus* L.

**Материалы и методы исследования.** В данном исследовании были использованы нумерические [4] и морфолого-таксономические методы исследования.

Для обработки данных по морфологическому описанию боярышников нами был использован метод граф-анализа [5]. Для систематической обработки данных морфологического строения 38 видов боярышника использованы 305 морфолого-таксономических признаков. Объекты исследования представлены в таблице 1.

### Результаты исследования.

**Таблица 1.** Объекты морфолого-таксономического исследования

№ П/П	Исследуемые виды	Место заготовки	Природный ареал
1	2	3	4
1	<i>C. pinnatifida</i> Bge.	Ботсад, г. Харьков	Дальний восток
2	<i>C. sanguinea</i> Pall.	Ботсад, г. Харьков	Средняя Азия
3	<i>C. Maximowiczii</i> C. K. Schneid	Ботсад, г. Харьков	Дальний восток
4	<i>C. cholorosarsa</i> Maxim.	Ботсад, г. Харьков	Дальний восток
5	<i>C. nigra</i> Waldst. Et Kit.	Мещерская ЛОСС	Венгрия
6	<i>C. pentaganyna</i> Waldst. Et Kit.	Ботсад, г. Харьков	Средняя Азия
7	<i>C. orientalis</i> Pall.	Ботсад, г. Харьков	Средняя Азия
8	<i>C. pontica</i> C. Koch.	Ботсад, г. Харьков	Кавказ
9	<i>C. aronia</i> (L.) Bosc.	Мещерская ЛОСС	Передняя Азия
10	<i>C. oxyacanta</i> L.	НФфУ	Западная Европа
11	<i>C. Meyeri</i> A. Pojark.	Ботсад, г. Харьков	Передняя Азия
12	<i>C. eriantha</i> A. Pojark.	Ботсад, г. Харьков	Кавказ
13	<i>C. taurica</i> A. Pojark.	Крым	Крым
14	<i>C. ukrainica</i> A. Pojark.	Ботсад, г. Харьков, Мещерская ЛОСС	Средний Днепр
15	<i>C. sphaenophylla</i> A. Pojark.	Ботсад, г. Харьков	Крым
16	<i>C. ambiguae</i> C. A. M.	Ботсад, г. Харьков	Поволжье
17	<i>C. volguensist</i> A. Pojark.	Мещерская ЛОСС	Нижняя Волга
18	<i>C. transcaspica</i> A. Pojark.	Ботсад, г. Харьков	Средняя Азия
19	<i>C. caucasicus</i> C. Koch.	Кавказ	Кавказ
20	<i>C. atosanguinea</i> A. Pojark.	Кавказ, Крым	Кавказ
21	<i>C. songarica</i> C. Koch.	Ботсад, г. Харьков	Средняя Азия
22	<i>C. kyrtostyla</i> Fingerh.	Харьковская обл.	Повсеместно
23	<i>C. turkestanica</i> A. Pojark.	НфаУ, гербарий	Средняя Азия
24	<i>C. monogyna</i> Jacq.	Крым	Западная Европа
25	<i>C. azarella</i> Griseb.	Ботсад, г. Харьков	Западная Европа
26	<i>C. azarolus</i> L.	Ботсад, г. Харьков	Передняя Азия
27	<i>C. mollis</i> Scheele	Дендрарий, Краснокутск	Северная Америка
28	<i>C. canadensis</i> Sarg.	Ботсад, г. Харьков	Северная Америка
29	<i>C. submollis</i> Sarg.	Ботсад, г. Харьков	Северная Америка
30	<i>C. Arnoldiana</i> Sarg.	Ботсад, г. Харьков	Северная Америка
31	<i>C. flabellata</i> (Bosc) C. Koch	Ботсад, г. Харьков, Мещерская ЛОСС	Северная Америка
32	<i>C. rotundifolia</i> Moench.	Ботсад, г. Харьков, Мещерская ЛОСС	Северная Америка
33	<i>C. cruss-galli</i> L.	Ботсад, г. Харьков, Мещерская ЛОСС	Северная Америка
34	<i>C. punctata</i> Jacq.	Ботсад, г. Харьков, Мещерская ЛОСС	Северная Америка
35	<i>C. flava</i> Ait.	Ботсад, г. Харьков, Мещерская ЛОСС	Северная Америка

№ П/П	Исследуемые виды	Место заготовки	Природный ареал
36	<i>C. aprica</i> Beadle	Ботсад, г. Харьков, Мещерская ЛОСС	Северная Америка
37	<i>C. macracantha</i> Lodd.	Ботсад, г. Харьков, Мещерская ЛОСС	Северная Америка
38	<i>C. succulenta</i> Schrad.	Ботсад, г. Харьков, Мещерская ЛОСС	Северная Америка

В результате проведенного морфолого-таксономического исследования построен иерархический ряд боярышников (табл. 2).

**Таблица 2.** Иерархический ряд *Crataegus* L.

№ таксона	Название таксона	Крс
17	<i>C. volguensis</i> A. Pojark.	2039
16	<i>C. ambiguae</i> C. A. M.	1989
18	<i>C. transcaspica</i> A. Pojark.	1979
21	<i>C. songarica</i> C. Koch.	1974
22	<i>C. kirtostyla</i> Fingerh.	1943
11	<i>C. Meyeri</i> A. Pojark.	1931
9	<i>C. aronia</i> (L.) Bosc.	1928
19	<i>C. caucasicus</i> C. Koch.	1873
23	<i>C. turkestanica</i> A. Pojark.	1853
8	<i>C. pontica</i> C. Koch.	1807
12	<i>C. eriantha</i> A. Pojark.	1786
15	<i>C. sphaenophylla</i> A. Pojark.	1763
14	<i>C. ukrainica</i> A. Pojark.	1741
7	<i>C. orientalis</i> Pall.	1731
30	<i>C. Arnoldiana</i> Sarg.	1722
6	<i>C. pentaganyna</i> Waldst. Et Kit.	1704
29	<i>C. submollis</i> Sarg.	1694
28	<i>C. canadensis</i> Sarg.	1691
2	<i>C. sanguinea</i> Pall.	1691
10	<i>C. oxyacanta</i> L.	1690
24	<i>C. monogyna</i> Jacq.	1680
20	<i>C. atrosanguinea</i> A. Pojark.	1661
13	<i>C. taurica</i> A. Pojark.	1640
25	<i>C. azarella</i> Griseb.	1610
37	<i>C. macracantha</i> Lodd.	1554
27	<i>C. mollis</i> Scheele	1515
35	<i>C. flava</i> Ait.	1490
36	<i>C. aprica</i> Beadle	1480
3	<i>C. Maximowiczii</i> C. K. Schneid	1414
34	<i>C. punctata</i> Jacq.	1413
33	<i>C. cruss-galli</i> L.	1394
26	<i>C. azarolus</i> L.	1393
38	<i>C. succulenta</i> Schrad.	1365
5	<i>C. nigra</i> Waldst. Et Kit.	1286
32	<i>C. rotundifolia</i> Moench.	1277
1	<i>C. pinnatifida</i> Bge.	1252
31	<i>C. flabellata</i> (Bosc) C. Koch	1231
4	<i>C. cholorosarsa</i> Maxim.	1209

**Выводы.** Наибольшее родство со всеми изученными видами рода показали *C. volguensis* A. Pojark., *C. ambiguae* C. A. M., *C. transcaspica* A. Pojark., *C. songarica* C. Koch., *C. kurtostyla* Fingerh., *C. Meyeri* A. Pojark. Эта группа состоит из видов среднеазиатского ареала.

В результате морфолого-таксономического анализа для исследуемых видов боярышников определены такие общие морфологические признаки: колючки не облиственные, толстые, прямые или серповидно согнутые; кора темно-бурая; побеги темно-серо-коричневые, красно-бурые или каштановые; прилистники серповидные; листья широко яйцевидные с тупой верхушкой и клинообразной или узко-клинообразной основой, снизу опушенные по жилкам, глубоко 5-9 (11)-лопастные, лопасти короткие и острые; цветки диаметром до 15-16 мм; соцветия многоцветковые, волосистые или войлочко-опушенные; цветоножки длинные; чашелистики цельные, пурпуровый или зеленые, опушенные или голые с внутренней стороны, железисто-пильчатые, с отогнутыми книзу кончиками, не намного более короткие, чем гипантий; тычинок 10-15, лепестки преимущественно белые; плоды красно-оранжевые, к основе несколькими гранями, от 6 до 8 мм в диаметре, с 1 или 2 тупо-трехгранными гладкими косточками, выщербленными по бокам.

#### Список литературы

1. Ковальова, А.М. Фармакогностичне дослідження плодів глодів північноамериканської групи / А.М. Ковальова, Н.В. Сидора, С.В. Ковальов, А.М. Комісаренко // Вісник фармації. – 2006. – №1. – С. 17-21.
2. Ковальова, А.М. Фармакогностичне дослідження деяких північно-американських видів *Crataegus* L. / А.М. Ковальова, Н.В. Сидора, С.В. Ковальов, А.М. Комісаренко, А.Л. Вількер // Вісник фармації. – 2005. – №2. – С. 16-20.
3. Барабанов, Е.И. Ботаника: учеб. для студ. высш. учеб. заведений. – М.: Издат. центр «Академия», 2006. – 448 с.
4. Ковальова, А.М. Современные технологии поиска растительных источников биологически активных веществ на основе многомерного таксономического анализа. Вопросы нумерической таксономии родов *Astragalus* L. и *Crataegus* L. / А.М. Ковальова, Н.Ф. Гончаров, Н.В. Сидора, А.Н. Комиссаренко, – М.: «ИРИС ГРУПП», 2011, – 126 с.
5. Скворцов, А.К. Проблемы эволюции и теоретические вопросы систематики / А.К. Скворцов – М.: Тов. науч. изд. КМК. – 2005. – 293 с.

### ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*Михарева В.М.<sup>1</sup>, Багреева Ю.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

«Педиатрия имеет дело не с "маленькими" мужчинами и женщинами, для которых требуется "механическое" снижение дозы».

Абрахам Якоби

**Актуальность.** Фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных средств (ЛС) в детском организме имеет существенные отличия из-за «незрелости» рецепторных систем, систем распределения, метаболизма и элиминации лекарственных препаратов. Вследствие этого, было выделено отдельное направление в базисной фармакологии – педиатрическая фармакология, основной задачей которой является выявление связей между физиологией детского возраста и фармакокинетикой, фармакодинамикой и

фармакогенетикой ЛС, а также установление эффективных и безопасных дозировок препаратов, устранение нежелательных реакций.

**Цель исследования** – установить особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств у детей от периода новорожденности до периода раннего детства (1-3 года) как в целом, так и на примерах групп отдельных препаратов.

**Материалы и методы исследования.** Обзор отечественной и зарубежной литературы.

**Результаты исследования.** *Фармакокинетика. Особенности всасывания лекарственных средств у детей.* Существует множество способов применения ЛС у детей, но наиболее распространены внесосудистые пути введения, на скорость всасывания которых влияют возрастные особенности ребенка. При применении внутрь ЛС изменения рН в просветеразличных отделов ЖКТ могут оказывать влияние как на стабильность, так и на степень ионизации ЛС. У новорождённых величина внутрижелудочного рН повышена (более 4,0), поэтому применение перорально кислотонеустойчивых ЛС (бензилпенициллин) приводит к более высокому уровню биодоступности препарату детей первых дней жизни, чем у детей грудного возраста [1]. Усиленное всасывание ЛС через кожу у новорождённых можно частично объяснить наличием более тонкого рогового слоя, а также более высокой степенью кожной перфузии и гидратации эпидермиса (по сравнению со взрослыми). Внутривенное введение ЛС, даже одномоментное, должно производиться медленно, в течение 1-3 минут, чтобы не развилась интоксикация [2]. Особенно осторожно детям надо вводить гипертонические растворы, так как они могут повредить эндотелий сосудов и способствовать образованию тромбов и к тому же привести к «раскрытию» гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что увеличит поступление в мозг как самого ЛС, так и плазмы [3, 4].

*Особенности распределения лекарственных средств у детей.* В организме человека имеются «физиологические пространства», которые могут изменяться под воздействием развития органов и систем организма. Увеличение «свободной фракции» препарата обусловлено меньшим уровнем белков в плазме крови (преимущественно общего белка и альбуминов), а так же наличием фетального альбумина, имеющего сниженное сродство к лекарственным средствам (преимущественно слабым кислотам) [1]. В формировании высоких уровней «свободных» фракций у детей от первого до двадцать восьмого дня жизни так же участвуют эндогенные соединения (билирубин, насыщенные жирные кислоты), вытесняющие лекарственные средства из мест связывания. Чем активнее препарат вмешивается в различные патологические процессы организма, тем более серьезными являются вызванные побочные эффекты [5, 6]. Немаловажную роль играет специфический транспортер гликопротеин-Р. Гликопротеин-Р, локализующийся в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера, препятствует проникновению лекарственных средств в ЦНС [4].

*Особенности биотрансформации лекарственных средств у детей.* Незрелость системы метаболизма (биотрансформации) ЛС может отвечать за возникновение нежелательных лекарственных реакций у детей младшего возраста. Развитие ферментных систем печени, необходимых для процессов биотрансформации, происходит неодновременно: сульфатирование – к моменту рождения, метилирование – к 1 месяцу, глюкуронизация – к концу 2 месяца, конъюгация с глутатионом – к 3 месяцу, соединение с глицином – к 6 месяцу жизни [3]. Данные особенности обуславливают необходимость тщательного подбора режимов дозирования широко используемых у новорождённых и детей младшего возраста таких ЛС, как метилксантины, пенициллины, цефалоспорины третьего

поколения, каптоприл и морфин (Кукес В.Г. и др., 2009). У детей раннего возраста был обнаружен феномен более интенсивной элиминации ряда лекарственных препаратов.

*Фармакодинамика.* У детей в разном возрасте отличается как количественный состав рецепторов, так и их локализация в органах и тканях, следовательно, изменяется возможность связывания с препаратом, что влияет на степень выраженности основного фармакологического эффекта. В частности, определенные типы рецепторов более распространены сразу после рождения, а другие появляются в старшем возрасте. Так, чувствительность  $\mu$ -рецепторов к опиатам возрастает в препубертатном периоде, и для достижения адекватного анальгетического эффекта требуются меньшие дозы наркотических анальгетиков наряду с более быстрым формированием наркотической зависимости. Аналогичным образом снижается чувствительность М-холинорецепторов и гистаминовых рецепторов [1].

Выбор подходящих педиатрических дозировок требует понимания профиля ПК в зависимости от подходящего диапазона возрастов и веса тела [7]. Наряду с фармакокинетическими данными фармакодинамика позволяет объяснить связь между введенной дозой препарата и наблюдаемым ответом и занимает центральное место при определении оптимальных режимов дозирования.

**Таблица 1.** Расчет доз для детей

Возрастная группа		Доза
Для молодых людей	18 лет	3/4 дозы для взрослого
Для детей	14 лет	1/2 дозы для взрослого
Для детей	7 лет	1/3 дозы для взрослого
Для детей	4 лет	1/6 дозы для взрослого
Для детей	1 лет	1/12 дозы для взрослого
Для детей	до года	1/12–1/24 дозы для взрослого

*Особенности применения отдельных групп препаратов у детей раннего возраста.* Особенности применения НПВС. В 2000 году Фармакологический комитет РФ ввел ограничение на использование ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и метамизола натрия (анальгина) у детей в возрасте до 12 лет [8]. Применяются лекарственные средства только по назначению врача, не превышая трех дней по длительности. Данный запрет на применение аспирина связан с тем, что в детском возрастесуществует возможность развития синдрома Рея (острая печеночная энцефалопатия, злокачественно прогрессирующая вследствие отека головного мозга, включая развитие жировой инфильтрации печени) [2]. Из-за высокого риска гепатотоксичности - в качестве жаропонижающего препарата не целесообразно использование Нимесулида. Самым «безопасным» для детского организма нестероидным противовоспалительным препаратом является парацетамол. Это связано с тем, что в детском организме ферментные системы печени недоразвиты и процессы биотрансформации ЛС проходят другой алгоритм, в отличие от взрослого организма, где парацетамол метаболизируется в высокотоксичное соединение. По рекомендациям клинических фармакологов, необходимо чередовать парацетамол с ибупрофеном, чередуя пути введения лекарственного средства (Василевский И.В., 2014).

*Особенности применения спазмолитиков.* В грудном возрасте спазмолитические средства выдаются строго дозировано и только по предписанию участкового педиатра. В ограниченных объёмах Прифиния бромид (Риабал, Но-Спазм) ликвидирует мышечные спазмы и снимает болевые ощущения [10]. Детям в возрасте до одного года

рекомендуется принимать спазмолитические средства натурального происхождения: перечная мята, анисовое, укропное и фенхелевое масло [1].

*Особенности применения антибиотиков.* При назначении антибиотиков врач обязательно должен учитывать возрастные особенности организма ребенка. Так, детям до трёх лет противопоказано назначение левомицетина. Он воздействует на детский организм с гепато- и нейротоксичностью. Цефтриаксон способен привести к полной «стерилизации» кишечника ребёнка, что может привести к последующему бесконтрольному заселению кишечника вредной флорой, в т.ч. - грибковой [8]. Детям до 8 лет нельзя назначать аминогликозиды (Стрептомицин, Неомецин, Гентамицин, Амикацин). Все эти препараты, особенно применяемые в виде инъекций, дают сильный побочный эффект на слуховой нерв, следствием чего может развиваться глухота. Также в дошкольном возрасте опасны тетрациклины. Эта группа антибиотиков оказывает негативное влияние на рост и развитие костной ткани и зубов, повышают внутричерепное давление и нарушают синтез белка [2]. В любом возрасте, действие практически всех антибиотиков у детей сопровождается плохим аппетитом, тошнотой, нарушением стула и всеми признаками дисбактериоза.

Инъекционное лечение антибиотиками обладает более токсичными свойствами, т.к. попадает напрямую сразу в кровеносную систему [9]. Именно поэтому в предписании врача даже при самых тяжелых формах должна быть ступенчатая терапия, когда на смену первым трём дням инъекций с усиленной формулой воздействия приходит пероральный приём антибиотика.

Выраженной эффективностью и безопасностью для детского организма обладают ингибиторозащищенные пенициллины, амоксициллин и клавулановая кислота. При неэффективности данных препаратов или атипичных формах инфекции применяются макролиды (Азитромицин) [2]. Необходимо помнить, что с первого дня назначения врачом антибиотиков применяются про- и пребиотики.

**Выводы.** Реакция детского организма на лекарственные препараты зависит от множества факторов (преморбидный фон, характер основного заболевания, реакция на те или иные лекарственные средства), в связи с чем дозирование и кратность введения препаратов не может быть основана на формулах перерасчета от взрослого к ребенку. Так, например, глюкокортикостероидная терапия нефротического синдрома у детей приводит к развитию большого количества побочных эффектов [5]. Фармакотерапия заболеваний детского возраста должна проводиться с учетом знаний фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности лекарственных средств.

#### **Список литературы**

1. Беловол, А.Н. Клиническая фармакология лекарственных средств у детей: особенности фармакокинетики/ А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Педиатрия. – 2015. – № 3. – С. 22-28.
2. Василевский, И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика/ И.В. Василевский // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. – № 6. – С. 5-23.
3. Лозинский, Е.Ю. Особенности клинической фармакологии детского возраста/Е.Ю.Лозинский,Е.В.Елисеева, И.И. Шмыкова, Ю.Д. Галанова// Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – №3. – С. 14-18.
4. Кукес В.Г. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство/ Под ред. В.Г. Кукеса. – 2009. – 432 с.
5. Characteristics of adverse side effects of corticosteroid therapy in children with nephrotic syndrome and methods of pharmacological correction / Batishcheva G.A., Zhdanova



O.A., Nastausheva T.L., Chernov Y.N. // Research Results in Pharmacology. – 2019. – Т. 5, №1. – С. 37–43.

6. New methods to detect early manifestations of adverse side effects of glucocorticosteroids in children / Batishcheva G.A., Zhdanova O.A., Nastausheva T.L., Goncharova N.Y., Chernov Y.N. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 27–32.

7. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations / Bartelink, I.H., Rademaker, C.M., Schobben, A.F., van den Anker, J.N. // ClinPharmacokinet. – 2016. – 45(11). – С. 1077–1097.

8. Lack of pharmacokinetic interaction between the oral anti-influenza prodrug oseltamivir and aspirin / Barrett, J., Dorr, A. // Antimicrob Agents Chemother. – 2002. – № 46. – С 5-7.

9. Use of Larginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / Shakhno E., Savitskaya T., Pokrovskaya T., Yakushev V., Pokrovsky M., Grinshpan D. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35.

10. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators / Shahmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Galenko-Yaroshevsky P.A., Kolesnichenko P.D. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 95-102.

## **ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ЭТОКСИДОЛА НА СОСТОЯНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ ТЕСТИРОВАНИЯ IN VITRO**

*Морозова А.В.<sup>1</sup>, Саввина Ю.А.<sup>1</sup>, Ромащенко О.В.<sup>1</sup>, Надеждин С.В.<sup>1</sup>, Алфёров П.К.<sup>2</sup>, Стаценко Л.В.<sup>2</sup>, Казакова Е.Е.<sup>2</sup>, Грищенко Н.Д.<sup>2</sup>, Ветрова Е.К.<sup>2</sup>, Лантева И.А.<sup>2</sup>, Гладкова М.Г.<sup>2</sup>, Колесник А.К.<sup>1</sup>, Кухарева Е.В.<sup>1</sup>, Быкова Т.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г.Белгород, РФ

**Актуальность.** Согласно данным всемирной организации здравоохранения, в России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается одной из самых высоких в мире. Ежегодно от ССЗ умирает 17,5 миллионов человек [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. В этой связи, является актуальным необходимость улучшения оказания медицинской помощи, внедрение новых групп лекарственных средств, способных оказывать антиишемический и энергосберегающий эффект в условиях уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью [2, 3]. Ведётся постоянный научный поиск новых химических соединений на предмет выявления возможных кардиоцитопротекторных свойств [4-8]. Установлено, что атеросклероз, развитие которого связано с процессами активации перекисного окисления липидов, занимает важнейшую роль в патогенезе ИБС, именно по этой причине одним из перспективных направлений фармакотерапии ишемии миокарда может являться применение антиоксидантов [9, 10]. Новым отечественным антиоксидантным препаратом, способным проявлять антиишемический эффект, является этоксидол [11]. Представляет научный и практический интерес изучение потенциальных цитопротекторных свойств данного препарата у пациентов с ИБС, что методически возможно определить путём тестирования препарата in vitro на лейкоцитах крови пациентов по разработанному нами способу [12], что и было выполнено в рамках настоящего исследования.

**Цель исследования:** определение особенностей влияния антиоксидантного препарата этоксида на состояние лейкоцитов крови пациентов с ИБС по данным тестирования *in vitro*.

**Материалы и методы исследования.** В условиях *in vitro* анализировали состояние лейкоцитов крови 30 пациентов с ИБС, поступивших в отделение кардиологии №1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Забор крови осуществлялся утром натощак в вакуумную пробирку с ЭДТА. Отбирались лейкоциты крови в асептических условиях, после этого смешивались с питательной средой RPMI-1640 (компания «ПанЭко», Россия) и помещались в лунки для исследования под микроскопом.

Экспериментальное исследование проводилось в лаборатории клеточных технологий НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ». Проводили сравнительный анализ двух лунок: первой с отрицательным контролем (чистые лейкоциты), второй с этоксилом в терапевтической концентрации. Препараты окрашивали несколькими видами флуоресцентных красителей: Mito Tracker™ Red CMXRos, позволяющим визуализировать митохондрии лейкоцитов крови и количественно оценивать величину их флуоресценции; Calcein-Green AM, позволяющим определить живые клетки; Ethidium bromide, окрашивающий нуклеиновые кислоты только мертвых клеток [13]. Пробы инкубировали в течение 3х часов. Результаты оценивали в условиях световой и флуоресцентной микроскопии на аппарате Nikon Eclipse TI-S. Обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения EZ-C1 Gold version 3.90 (Nikon corp., Japan), определяли величину флуоресценции в 100 клетках в 10 полях зрения для каждой лунки - контрольной и опытной; а также проводили подсчёт количества живых и мёртвых клеток и рассчитывали индекс жизнеспособности клеток по формуле ИЖ=

$$\frac{\text{Количество «живых» клеток} - \text{количество «мертвых» клеток}}{\text{Количество «мертвых» клеток}}$$

Всего было проанализировано около 6 000 клеток. Данные обрабатывались помощью статистической программы SPSS Statistica 13 Trial 6.0 (StatSoftInc, США) и базы данных Microsoft Excel 2013, основанных на попарном сравнении всех измерений двух групп и получении ответа о статистической значимости различий сравниваемых групп в форме вероятности (p).

**Результаты исследования.** Количество живых клеток в лунке с чистыми лейкоцитами было меньше, чем в лунке с этоксилом (Рис.1, А., Рис.2, А.). Для того, чтобы подтвердить, что клетки действительно живые, мы окрашивали их Calcein, и наблюдали в тех же полях зрения, что и окрашенные Mito Tracker Red (Рис.1, В., Рис.2, В.). По результатам окраски Ethidium bromide, можно увидеть, что количество мертвых клеток в лунке с этоксилом меньше, чем в лунке с чистыми лейкоцитами (Рис.3, А., Рис.3, В.). Индекс жизнеспособность при добавлении в лунку этоксида достоверно увеличивался с 0,41 до 0,62 усл.ед. (p<0,0007), при этом величина флуоресценции изменялась недостоверно (Табл.1).

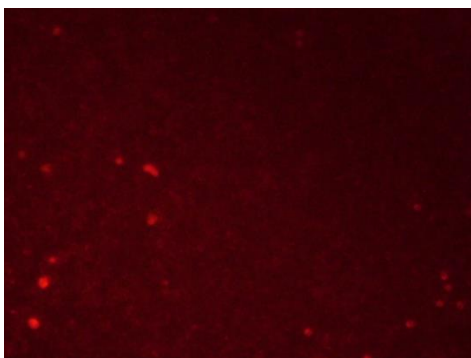
**Таблица 1.** Флуоресценция митохондрий и индекс жизнеспособности (ИЖ) лейкоцитов крови пациентов с ИБС (M±m)

	Величина флуоресценции, отн.ед.	ИЖ, усл.ед.
Группа чистых лейкоцитов	120,19±4,18 <sup>(1)</sup>	0,41±0,05 <sup>(2)</sup>
Этоксидол	127,64± 5,41 <sup>(1)</sup>	0,62±0,024 <sup>(2)</sup>

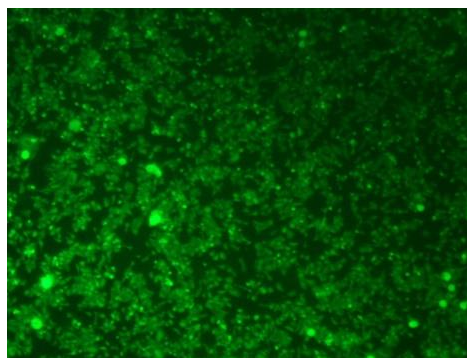
**Примечание:** достоверность различий

<sup>(1)</sup> p=0,28 при сравнении величины флуоресценции группы чистых лейкоцитов с этоксилом

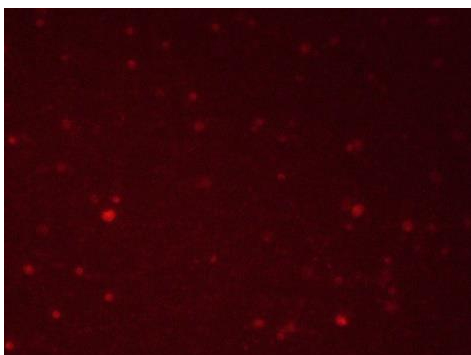
<sup>(2)</sup> p <0,0007 при сравнении ИЖ группы чистых лейкоцитов с этоксилом



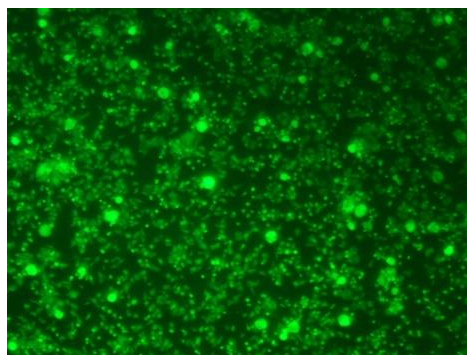
**Рисунок 1А.** Окрашивание Mito Tracker Red чистые лейкоциты, ИЖ=0,41. Флуоресцентная микроскопия, ув.Х200.



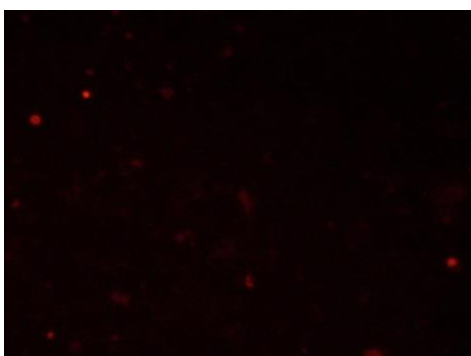
**Рисунок 1В.** Окрашивание Calcein чистые лейкоциты. Флуоресцентная микроскопия, ув.Х200.



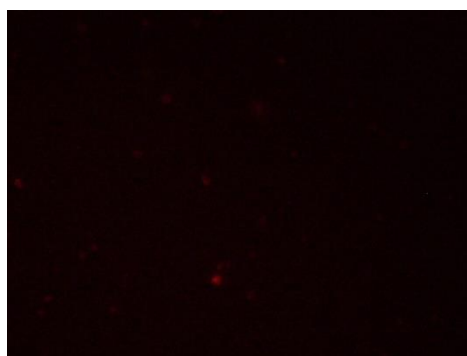
**Рисунок 2А.** Окрашивание Mito Tracker Red с этоксилом, ИЖ=0,64. Флуоресцентная микроскопия, ув.Х200.



**Рисунок 2В.** Окрашивание Calcein с этоксилом. Флуоресцентная микроскопия, ув.Х200.



**Рисунок 3А.** Окрашивание чистых лейкоцитов Ethidium bromide. Флуоресцентная микроскопия, ув.Х200.



**Рисунок 3В.** Окрашивание Ethidium bromide с этоксилом. Флуоресцентная микроскопия, ув.Х200.

Результаты данного исследования свидетельствуют о достоверном увеличении жизнеспособности лейкоцитов крови пациентов с ИБС при их культивировании *in vitro* с этоксилом в терапевтической концентрации. Возможным механизмом обнаруженного явления может быть как природное антиоксидантное свойство данного препарата, так и способность этоксилола проникать внутрь митохондрий и сбрасывать свои электроны на дыхательную цепь, повышая интенсивность энергетического обмена [14].

**Выводы:** препарат антиоксидантного ряда этоксилол положительно влияет на состояние жизнеспособности лейкоцитов крови пациентов с ИБС, что определяет

целесообразность включения данного препарата в комплексную фармакотерапию ИБС в качестве цитопротектора.

### Список литературы

1. Официальный сайт всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/ru/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/)
2. Перевозчикова, Д.С. Современные подходы к лечению ИБС в Российской Федерации / Д.С. Перевозчикова, А.А. Кива, Л.И. Маркво // Молодой ученый. – 2016. – №18.1. – С.76-78. – URL: <https://moluch.ru/archive/122/33777>
3. Карпов, Ю.А. Антиангинальная терапия: новые возможности / Ю.А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2014. - №3. – С.2-6; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antianginalnaya-terapiya-novye-vozmozhnosti>
4. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / Danilenko L.M., Klochkova G.N., Kizilova I.V., Korokin M.V. // Research Results in Pharmacology. – 2016. – №3. – С. 95-100.
5. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / Yakushev V.I., Filippenko N.G., Kizilova I.V. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 42-45.
6. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-Areductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / Denisyuk T.A., Lazareva G.A., Provotorov V.Y., Shaposhnikov A.A. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 4-8.
7. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С.16-19. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-16-19
8. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / Danilenko L.M. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25530>
9. Pharmacological protection of the ischemic myocardium by derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate and evaluation of their antioxidant activity / Skachilova S.Ya., Danilenko L.M., Kesarev O.G., Kochkarova I.S. // Research Results in Pharmacology. – 2015. – Т. 1, №1. – С. 23-27. doi:10.18413/2500-235X-2015-1-4-25-31
10. Шилов А.М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике. РМЖ 2004;12(2):112-4.
11. Кукес В.Г., Горбач Т.В., Ромащенко О.В., Румбешт В.В. Энергосберегающая активность антиоксиданта этоксида при моделированной ишемии миокарда // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. – 2014. - №1. – С.16-19.
12. Ромащенко О.В. Патент РФ № 2578436 «Способ определения индивидуальной реактивности митохондрий человека под действием препаратов метаболического ряда в пробах in vitro». – 2016.
13. Н.В. Клементьева, Е.В. Загайнова, К.А. Лукьянов, А.С. Мишин. Принципы флуоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения (обзор) // Современ. технол. мед.. 2016. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsiyu-flyuorestsentnoy-mikroskopii-sverhvyssokogo-razresheniya-obzor> (дата обращения: 01.06.2019).

14. Итоги исследования отечественного препарата, антиоксиданта II поколения – этоксидола /под ред. Арчакова А.И., Кукеса В.Г., Дмитриева В.А. -М.: Издательство АНО Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, 2014. - 90с.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ФОНЕ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИЛДАГЛИПТИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Нуньес З.<sup>1</sup>, Русанова Е.Ю.<sup>1</sup>, Замыцкий Я.М.<sup>1</sup>, Захарова Е.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Ингибитор фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) вилдаглиптин (Галвус) широко используется для коррекции сахарного диабета 2 типа, а также снижения веса у этих больных.

Коррекция L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в настоящее время широко используется в качестве скрининг-метода в экспериментальной фармакологии [1-9]. Исследование влияния инновационных молекул на молекулярном [10-12], тканевом [13], органном [14], системном [15, 16] и организменном [17] уровнях с оценкой их безопасности [19] являются неотъемлемой частью доклинических исследований.

На наш взгляд инкретиномиметики могут быть перспективны и для коррекции алиментарного ожирения и связанного с этим развития сосудистых осложнений сахарного диабета и эндотелиальной дисфункции [20, 21].

**Цель.** Изучить влияние ДПП- 4 на развитие L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне алиментарного ожирения у крыс .

**Материалы и методы.** Моделирование алиментарного ожирения проводили по традиционной методике [21]. В течение 6 недель (42 суток) крыс-самцов начальной массой 100±10 грамм контрольной и опытной групп к обычному рациону питания получали добавку в виде свиного жира в дозе 30 г/кг массы тела. Процент жиров в пищевом рационе составил 50% в зависимости от массы подопытных животных.

Моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции проводили путем ежедневного в течение 7 дней введения L-NAME в дозе 25 мг/кг начиная с 43 суток эксперимента. На 50-й день от начала эксперимента степень эндотелиальной дисфункции, оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [1-9]. С этой целью наркотизированных животных катетеризировали в бедренную вену и артерию и правый желудочек сердца для измерения: системного артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), давления в левом желудочке сердца (ЛЖД). Измерения проводили непрерывно посредством аппаратно-программного комплекса "Віорас" и компьютерной программы "AcqKnowledge". При завершении физиологического эксперимента брали кровь для определения значений биохимических маркеров (ТоталNO, Экспрессия eNOS) [1-9].

ДПП- 4 вилдаглиптин (Галвус) 10 мг/кг вводили ежедневно в 3-х сериях экспериментов: 1. На фоне моделирования алиментарного ожирения в течение 42-х дней; 2. На фоне L-NAME в течение 7 дней; 3 На фоне сочетанного моделирования ожирения и L-NAME в течение 50 дней.

**Результаты исследования.** 6 недель высококалорийной диеты с 50% жиров в пищевом рационе у крыс вызвало развитие алиментарного ожирения и масса животных составила 289,1±3,4 грамма, в то время как у интактных животных 183,0±5,6 грамм. При

этом, как видно из таблицы 1, обнаружено незначительное достоверное увеличение систолического артериального давления и КЭД и снижение экспрессии eNOS (Табл. 1).

В экспериментах с использованием ежедневного введения вилдаглиптина 10 мг/кг на фоне высококалорийной диеты обнаружено существенно меньшее увеличение массы тела животных, которая составила  $242,1 \pm 5,2$  грамма. Одновременно отсутствовали достоверные изменения в уровне САД, ДАД, КЭД, Тотал NO и экспрессии eNOS (Табл. 1).

Моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции приводило к развитию выраженной артериальной гипертензии, соответственно САД до  $190,3 \pm 6,7$  и ДАД до  $145,0 \pm 3,9$  мм рт.ст. КЭД увеличился в 5 раз, а Тотал NO и экспрессия eNOS снизились (Табл. 1). 7-ми дневное введение вилдаглиптина 10 мг/кг на фоне L-NAME оказывало умеренное протективное действие и КЭД составил  $4,4 \pm 0,06$  у.е. (Табл.1).

Сочетанное моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции и алиментарного ожирения увеличило КЭД до  $7,2 \pm 0,09$  у.е., САД и ДАД до  $210,1 \pm 7,8$  и  $153,1 \pm 5,3$  мм рт.ст. Закономерно снизились и значения Тотал NO и экспрессии eNOS (Табл.1). В этих условиях введение вилдаглиптина 10 мг/кг на протяжении всего эксперимента не только предотвращало развитие алиментарного ожирения, но и существенно предотвращало развитие эндотелиальной дисфункции (Табл.1).

**Таблица 1.** Влияние вилдаглиптина (Галвус) на развитие L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне алиментарного ожирения у крыс ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

№пп	Экспериментальная серия	САД	ДАД	КЭД	Тотал NO	Экспрессия eNOS
1.	Интактные животные	$129,4 \pm 2,2$	$89,2 \pm 1,1$	$1,1 \pm 0,01$	$116,8 \pm 10,3$	$75,3 \pm 5,4$
2.	Животные с алиментарным ожирением (АО)	$141,2 \pm 2,5^*$	$93,7 \pm 1,2$	$2,3 \pm 0,02^*$	$114,7 \pm 9,0$	$43,8 \pm 3,8^*$
3.	АО + вилдаглиптин (Галвус) 10 мг/кг	$140,2 \pm 2,3^*$	$95,4 \pm 1,5^*$	$1,7 \pm 0,02^*$	$110,8 \pm 10,1$	$65,3 \pm 6,9$
4.	L-NAME (25 мг/кг)	$190,3 \pm 6,7^*$	$145,0 \pm 3,9^*$	$5,4 \pm 0,08^*$	$61,2 \pm 3,6^*$	$21,4 \pm 4,7^*$
5.	L-NAME (25 мг/кг) + вилдаглиптин (Галвус) 10 мг/кг	$175,9 \pm 6,3^*$	$137,8 \pm 4,0^*$	$4,4 \pm 0,06^*$	$82,0 \pm 4,8^*$	$39,8 \pm 5,7^*$
6.	АО + L-NAME (25 мг/кг)	$210,1 \pm 7,8^*$	$153,1 \pm 5,3^*$	$7,2 \pm 0,09^*$	$43,2 \pm 4,8^*$	$18,2 \pm 2,0^*$
7.	АО + L-NAME (25 мг/кг) + вилдаглиптин (Галвус) 10 мг/кг	$152,6 \pm 6,9^*$	$98,4 \pm 4,2^*$	$4,8 \pm 0,05^*$	$82,1 \pm 5,6^*$	$67,9 \pm 5,1^*$

**Примечание:** САД - систолическое артериальное давление (мм. рт. ст); ДАД - диастолическое артериальное давление (мм. рт. ст); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (усл. ед.); Тотал NO – конечные метаболиты оксида азота (ммоль/л); Экспрессия eNOS (%). \*  $p < 0,005$  по сравнению с контролем.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что вилдаглиптин 10 мг/кг предупреждает развитие ожирения и L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

## Список литературы

1. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35.
2. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.В. Артюшкова, М.В. Корокин, К.Е. Бобраков // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2008. – №3-4 (102-103). – С. 73-78.
3. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте / Е.В. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2010. – №3. – С. 5-10.
4. Экспериментальное изучение кардиопротекторного и эндотелиопротекторного действия макролидов и азалидов / Е.С. Черноморцева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова, В.В. Гуреев // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2009. – Т. 72, №2. – С. 29-31.
5. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 16-19.
6. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / M.V. Pokrovskii, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya, E.B. Artyushkova, E.N. Pashin, L.M. Danilenko, M.V. Korokin, A.S. Belous, L.V. Korokina, V.A. Malykhin, Ya.I. Zaloznykh, M.S. Brusnik, E.S. Zhavbert // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2009. – Т. 148, №3. – С. 514-517.
7. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, В.И. Кочкаров, Л.М. Даниленко, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2012. – Т. 75, №2. – С. 14-16.
8. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension / L.V. Korokina, N.I. Zhernakova, M.V. Korokin, O.N. Pokopejko // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 59-76. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.4.27732>
9. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, Л.В. Корокина, В.А. Рагулина, О.С. Гудырев, О.В. Левашова, А.Е. Королев, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская, Е.Г. Терехова, А.В. Бабко, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, В.Н. Сорокопудов, И.М. Колесник и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – №2. – С. 16-20.
10. Фармакологическая коррекция L-аргинином "ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2010. – №1(115). – С. 85-92.
11. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V.A. Kalmykov, P.A. Kusov, M.I. Yablonskaia, E.N. Korshunov, D.S. Korshunova, M.V. Kubekina, Y.Y. Silaeva, A.V. Deykin, N.E. Lukyanov // *Research Results in*

Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 97- 104. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.32209>

12. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1 H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) / S.K. Bogus, P.A. Galenko-Yaroshevsky, K.F. Suzdalev, G.V. Sukoyan, V.G. Abushkevich // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 133-150. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28592>

13. Pleiotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13.

14. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков, О.С. Гудырев, В.В. Гуреев, Т.А. Денисюк, Л.В. Корокина, Л.М. Даниленко, В.А. Рагулина, Е.А. Коновалова, А.С. Белоус // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2011. – Т. 152, №8. – С. 173-175.

15. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2007. – №3. – С. 17-20.

16. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином при ишемии конечности pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia / И.М. Колесник, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, О.С. Гудырев, Л.М. Даниленко, М.В. Корокин, С.А. Алехин, А.П. Григоренко, О.А. Старосельцева, И.Н. Должикова, О.И. Братчиков, О.В. Молчанова, Д.А. Ефременкова, О.С. Полянская, В.А. Филимонов // *Биомедицина*. – 2011. – №4. – С. 90-92.

17. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresyphkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №(2). – С. 11-18. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27221>

18. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>

19. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25530>

20. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124.

21. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. экспериментальные модели метаболического синдрома // *Артериальная гипертензия*. – 2014. – Т.20, №5 – С.377-383. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5-377-38>

22. Buettner R., Parhofer K.G., Woenckhaus M. et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types // *J. Mol. Endocrinol*. – 2006. – Vol. 36, № 3. – P. 485–501.



## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ФОНЕ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСЕНАТИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Нуньес З.<sup>1</sup>, Русанова Е.Ю.<sup>1</sup>, Замыцкий Я.М.<sup>1</sup>, Захарова Е.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Инкретиномиметик глюкагоноподобный пептид (ГПП-1) эксенатид (Баетта) широко используется для коррекции сахарного диабета 2 типа, а также снижения веса у этих больных.

Коррекция L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в настоящее время широко используется в качестве скрининг-метода в экспериментальной фармакологии [1-9]. Исследование влияния инновационных молекул на молекулярном [10-12], тканевом [13], органном [14], системном [15, 16] и организменном [17] уровнях с оценкой их безопасности [19] являются неотъемлемой частью доклинических исследований.

На наш взгляд инкретиномиметики могут быть перспективны и для коррекции алиментарного ожирения и связанного с этим развития сосудистых осложнений сахарного диабета и эндотелиальной дисфункции [20, 21].

**Цель.** Изучить влияние ГПП-1 на развитие L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне алиментарного ожирения у крыс.

**Материалы и методы.** Моделирование алиментарного ожирения проводили по традиционной методике [21]. В течение 6 недель (42 суток) крыс-самцов начальной массой 100±10 грамм контрольной и опытной групп к обычному рациону питания получали добавку в виде свиного жира в дозе 30 г/кг массы тела. Процент жиров в пищевом рационе составил 50% в зависимости от массы подопытных животных.

Моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции проводили путем ежедневного в течение 7 дней введения L-NAME в дозе 25 мг/кг начиная с 43 суток эксперимента. На 50-й день от начала эксперимента степень эндотелиальной дисфункции, оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [1-9]. С этой целью наркотизированных животных катетеризировали в бедренную вену и артерию и правый желудочек сердца для измерения: системного артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), давления в левом желудочке сердца (ЛЖД). Измерения проводили непрерывно посредством аппаратно-программного комплекса "Biopac" и компьютерной программы "AcqKnowledge". При завершении физиологического эксперимента брали кровь для определения значений биохимических маркеров (ТоталNO, Экспрессия eNOS) [1-9].

Инкретиномиметик ГПП-1 эксенатид (Баетта) 3 мкг/кг вводили ежедневно в 3-х сериях экспериментов: 1. На фоне моделирования алиментарного ожирения в течение 42-х дней; 2. На фоне L-NAME в течение 7 дней; 3. На фоне сочетанного моделирования ожирения и L-NAME в течение 50 дней.

**Результаты исследования.** 6 недель высококалорийной диеты с 50% жиров в пищевом рационе у крыс вызвало развитие алиментарного ожирения и масса животных составила 289,1±3,4 грамма, в то время как у интактных животных 183,0±5,6 грамм. При этом, как видно из таблицы 1, обнаружено незначительное достоверное увеличение систолического артериального давления и КЭД и снижение экспрессии eNOS (Табл. 1).

В экспериментах с использованием ежедневного введения эксенатида 3 мкг/кг на фоне высококалорийной диеты обнаружено существенно меньшее увеличение массы тела

животных, которая составила 235,7±4,2 грамма. Одновременно отсутствовали достоверные изменения в уровне САД, ДАД, КЭД, Тотал NO и экспрессии eNOS (Табл. 1.).

Моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции приводило к развитию выраженной артериальной гипертензии, соответственно САД до 190,3±6,7 и ДАД до 145,0±3,9 мм рт.ст. КЭД увеличился в 5 раз, а Тотал NO и экспрессия eNOS снизились (Табл. 1.). 7-ми дневное введение C7070 на фоне L-NAME оказывало умеренное протективное действие и КЭД составил 3,9±0,06у.е, что в 2 раза меньше чем в серии с L-NAME (Табл.1.).

Сочетанное моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции и алиментарного ожирения увеличило КЭД до 7,2±0,09 у.е., САД и ДАД до 210,1±7,8 и 153,1±5,3 мм рт.ст. Закономерно снизились и значения Тотал NO и экспрессии eNOS (Табл.1.). В этих условиях введение эксенатида на протяжении всего эксперимента не только предотвращало развитие алиментарного ожирения, но и существенно предотвращало развитие эндотелиальной дисфункции (Табл.1.).

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что глюкагоноподобный пептид эксенатид в дозе 3 мкг/кг предупреждает развитие ожирения и L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

**Таблица 1.** Влияние эксенатида (Баегта) 3 мкг/кг на развитие L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне алиментарного ожирения у крыс (M±m; n=10).

Экспериментальная серия	САД	ДАД	КЭД	Тотал NO	Экспрессия eNOS
Интактные животные	129,4±2,2	89,2±1,1	1,1±0,01	116,8±10,3	75,3±5,4
Животные с алиментарным ожирением (АО)	141,2±2,5*	93,7±1,2	2,3±0,02*	114,7±9,0	43,8±3,8*
АО + эксенатид (Баегта) 3 мкг/кг	135,3± 2,4	92,1±1,3	1,4±0,02	113,8±10,3	72,8±7,0
L-NAME (25 мг/кг)	190,3±6,7*	145,0±3,9*	5,4±0,08*	61,2±3,6*	21,4±4,7*
L-NAME (25 мг/кг) + эксенатид (Баегта) 3 мкг/кг	171,2±5,2*	131,8±3,6*	3,9±0,06*	87,0±4,1*	42,4±5,1*
АО + L-NAME (25 мг/кг)	210,1±7,8*	153,1±5,3*	7,2±0,09*	43,2±4,8*	18,2±2,0*
АО + L-NAME (25 мг/кг) + эксенатид (Баегта) 3 мкг/кг	141,7±7,1*	94,1±3,6*	3,5±0,06*	78,3±4,5*	62,3±3,4*

**Примечание:** САД - систолическое артериальное давление (мм. рт. ст); ДАД - диастолическое артериальное давление (мм. рт. ст); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (усл. ед.); Тотал NO – конечные метаболиты оксида азота (ммоль/л); Экспрессия eNOS (%). \* p<0,005 по сравнению с контролем.

### Список литературы

1. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 30-35.

2. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.В. Артюшкова, М.В. Корокин, К.Е. Бобраков // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – №3-4 (102-103). – С. 73-78.
3. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте / Е.В. Артюшкова, М.В. Покровский, Е.Б. Артюшкова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2010. – №3. – С. 5-10.
4. Экспериментальное изучение кардиопротекторного и эндотелиопротекторного действия макролидов и азалидов / Е.С. Черноморцева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова, В.В. Гуреев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, №2. – С. 29-31.
5. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 16-19.
6. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / M.V. Pokrovskii, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya, E.B. Artyushkova, E.N. Pashin, L.M. Danilenko, M.V. Korokin, A.S. Belous, L.V. Korokina, V.A. Malykhin, Ya.I. Zaloznykh, M.S. Brusnik, E.S. Zhavbert // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2009. – Т. 148, №3. – С. 514-517.
7. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, В.И. Кочкаров, Л.М. Даниленко, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, №2. – С. 14-16.
8. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension / L.V. Korokina, N.I. Zhernakova, M.V. Korokin, O.N. Pokopejko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 59-76. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.4.27732>
9. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, Л.В. Корокина, В.А. Рагулина, О.С. Гудырев, О.В. Левашова, А.Е. Королев, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская, Е.Г. Терехова, А.В. Бабко, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, В.Н. Сорокопудов, И.М. Колесник и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С. 16-20.
10. Фармакологическая коррекция L-аргинином "ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскурякова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – №1(115). – С. 85-92.
11. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V.A. Kalmykov, P.A. Kusov, M.I. Yablonskaia, E.N. Korshunov, D.S. Korshunova, M.V. Kubekina, Y.Y. Silaeva, A.V. Deykin, N.E. Lukyanov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 97-104. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.4.32209>
12. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1 H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) / S.K. Bogus, P.A. Galenko-Yaroshevsky, K.F. Suzdalev, G.V. Sukoyan, V.G. Abushkevich //

Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 133-150. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.28592>

13. Pleiotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13.

14. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков, О.С. Гудырев, В.В. Гуреев, Т.А. Денисюк, Л.В. Корокина, Л.М. Даниленко, В.А. Рагулина, Е.А. Коновалова, А.С. Белоус // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, №8. – С. 173-175.

15. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2007. – №3. – С. 17-20.

16. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином при ишемии конечности pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia / И.М. Колесник, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, О.С. Гудырев, Л.М. Даниленко, М.В. Корокин, С.А. Алехин, А.П. Григоренко, О.А. Старосельцева, И.Н. Должикова, О.И. Братчиков, О.В. Молчанова, Д.А. Ефременкова, О.С. Полянская, В.А. Филимонов // Биомедицина. – 2011. – №4. – С. 90-92.

17. Imidazoline receptors agonists: possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresyphkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №(2). – С. 11-18. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.27221>

18. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>

19. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25530>

20. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124.

21. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. экспериментальные модели метаболического синдрома //Артериальная гипертензия. – 2014. – Т.20, №5 – С.377-383. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5-377-383>

22. Buettner R., Parhofer K.G., Woenckhaus M. et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types // J. Mol. Endocrinol. – 2006. – Vol. 36, № 3. – P. 485–501.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ  
АНТИГИПОКСАНТОВ И АНАЛОГОВ ЭРИТРОПОЭТИНА  
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ  
ГИПОКСИИ НА МЫШАХ**

*Поветка Е.Е.<sup>1</sup>, Колесниченко П.Д.<sup>1</sup>, Щерблыкина О.В.<sup>1</sup>, Михиденко А.Ю.<sup>1</sup>, Козлов А.В.<sup>1</sup>,  
Миллер Э.С.<sup>1</sup>, Щерблыкин Д.В.<sup>1</sup>, Попова И.А.<sup>2</sup>, Чакина Е.Г.<sup>1</sup>, Похвощева Е.Г.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, РФ

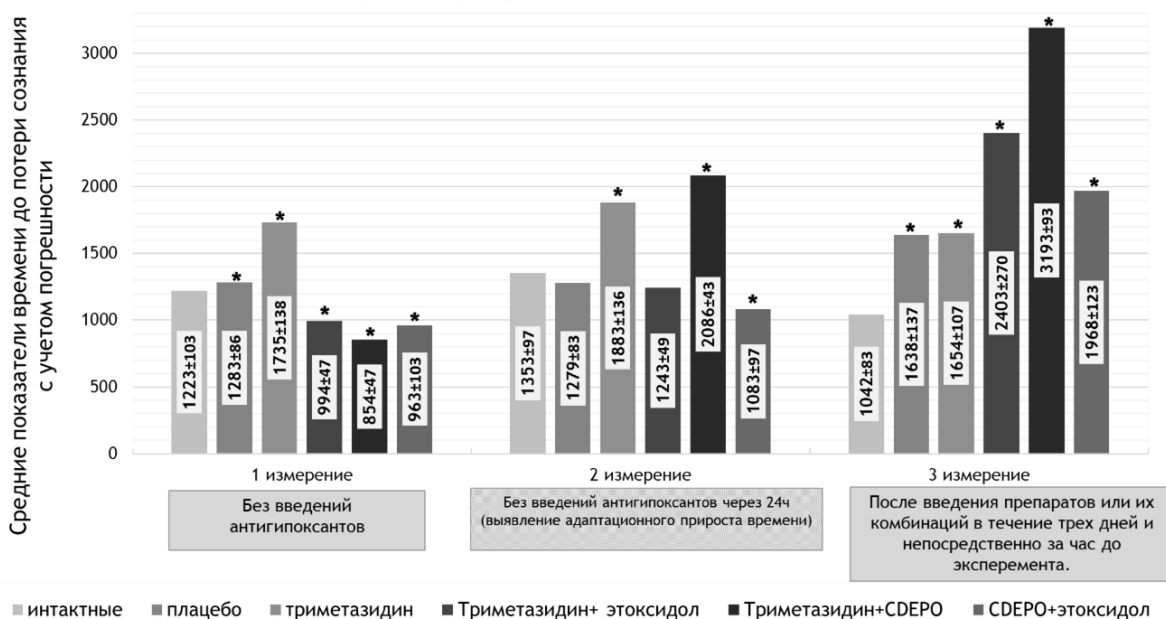
**Актуальность.** По данным ВОЗ: ССЗ являются основной причиной смерти во всем мире – ежегодно от ССЗ умирает больше людей, чем от какой-либо другой болезни. По оценкам, в 2008 году от ССЗ умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех глобальных случаев смерти [1-6]. Из этих случаев смерти, по оценкам, 7,3 миллиона случаев произошло в результате ишемической болезни сердца, а 6, 2 миллиона – от инсульта [7-11]. В современной практике существует обширный спектр препаратов, направленных на предупреждение деструктивных изменений в тканях и органах, вследствие ишемической болезни [12-14]. В том числе, большая роль отведена антигипоксантам – препаратам, предупреждающим или устраняющим нарушения, вызванные в организме кислородной недостаточностью [15]. На сегодняшний день, в продаже имеется множество подобных препаратов, которые в большинстве случаев, в реальной практике, оказываются недостаточно эффективны [16]. Так как используемые в практике препараты имеют доказательную базу, мы провели поиск комбинации, которая по типу взаимопотенцирования, будет проявлять большую эффективность, по отношению к монотерапии [17-20].

**Цель исследования.** Определить наиболее эффективное сочетание среди имеющихся в продаже антигипоксических и антиишемических препаратов различного механизма действия, при комбинированном применении.

**Материалы и методы исследования.** Исследуемые препараты: карбамилированный дарбэпоэтин (СДЕРО пр-во «Фармстандарт»), этоксидол, эритропоэтин. Данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента. В исследовании участвовало 100 мышей линии CD1 с массой 18-38 граммов. Дополнительное оборудование: банка V=250 мл, НМ Digital COM-100 кондуктометр, солемер, Термометр для контроля температуры среды, мини переносной электрический нагреватель.

**Методика проведения:** На мышях линии CD1 в количестве 100 штук (по 10 мышей в каждой группе) была смоделирована нормобарическая гиперкапническая гипоксия путем помещения мыши в герметично закрытую банку V=250мл. Исследование было произведено в три этапа. Соблюдались условия среды: T среды=25°C, T воды= 32°C. Первый этап-замеры производились на чистых мышях, которым ничего не вводилось. Второй этап-повторное проведение эксперимента, с целью выявления степени адаптированности животного. Третий этап производился после введения препаратов или их комбинаций в течение трех дней и непосредственно за час до эксперимента.

**Результаты исследования.** Максимальное антигипоксическое действие наблюдается при предварительном комплексном применении СДЕРО в дозе 75 мкг/кг и Триметазидина в дозе 10,3 мг/кг, сопоставимо с группой плацебо.



**Рисунок 1.** Влияние этоксида (52,4 мг/кг/сутки), триметазида (10,3 мг/кг/сутки) и CDEPO (75мг/кг/сутки) при комбинированном применении по критерию Стьюдента.

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных;

**Выводы.** Взаимопотенцирование данных препаратов обуславливается их механизмом действия. Предположительный синергизм достигается за счет воздействия на различные структуры и компоненты клетки.

### Список литературы

1. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86.

2. Derivatives of 5-hydroxynicotinic acid: new compounds with cardioprotective action / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, O.G. Kesarev, L.N. Sernov // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Т. 1.1, №3. – С. S640-S646.

3. Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.П. Довгань, П.Д. Колесниченко, А.С. Тимохина, А.С. Котельникова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, №1. – С. 90-96.

4. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств. / Методические указания под ред. Н.Н. Каркищенко // ФМБА России. – МР-21, 2017.

5. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators / S.A. Shahmardanova, O.N. Gulevskaya, P.A. Galenko-Yaroshevsky, P.D. Kolesnichenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №4. – P. 95-102. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-95-102

6. Test system for evaluation of the influence of the biological activity of substances on the signal system of nf-kb: focus on the derivatives of 3-hydroxypyridine / S. Skachilova, V. Ragulina, D. Kostina, Y. Burda // Research Results in Pharmacology. – 2017. – Т.3, № 2. – С. 50-56. doi:10.18413/2313-8971-2017-3-2-50-56

6. Фармакологический скрининг антигипоксических и цитопротекторных свойств / П.Д. Колесниченко, А.А. Петренко, Ю.Е. Бурда, С.В. Надеждин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2019. – Т. 18, №1. – с. 30-35. doi: 10.25987/VSTU.2019.18.1.004
7. Trimetazidine Attenuates Exhaustive Exercise-Induced Myocardial Injury in Rats via Regulation of the Nrf2/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway / H Zhang, M Liu, Y Zhang, X Li // Front Pharmacology. – 2019. – Т. 10. – С. 175. doi:10.3389/fphar.2019.00175/
8. Hadieva, T.A., Dovgan, A.P., Pokroskaya, T.G. Method of correction of endothelial dysfunction with combination of ademetionine and taurine / T.A. Hadieva, A.P. Dovgan, T.G. Pokroskaya // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 36-40
9. Zaika, T.O., Evdokimov, D.V., Abramets, I.I. Studies of the effect of cerebroprotective substances on the course of stress-induced behavioral depression / T.O. Zaika, D.V. Evdokimov, I.I. Abramets // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №3. – С. 43-48. doi:10.3897/rrpharmacology.4.29946
10. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1 H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) / S.K. Bogus, P.A. Galenko-Yaroshevsky, K.F. Suzdalev, G.V. Sukoyan, V.G. Abushkevich // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 133-150. doi:10.3897/rrpharmacology.4.28592
11. Voronkov, A.V., Pozdnyakov, D.I. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. doi:10.3897/rrpharmacology.4.26519
13. Peresyphkina, A.A. Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin / A.A. Peresyphkina // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 43-50. doi:10.3897/rrpharmacology.4.25262
14. Dovgan, A. (2017) Ligand of peripheral imidazoline receptors based on amides of heterocyclic acids c7070: effect on ischemized tissues / A. Dovgan // Research Results in Pharmacology. – 2017. – Т. 3, №4. – С. 78-88. doi:10.18413/2313-8971-2017-3-4-78-88;
15. Solin, A.V., Lyashev, Y.D., Tsygan, N.V. (2019) Hepatoprotective effect of opioid peptides in stress / A.V. Solin, Y.D. Lyashev, N.V. Tsygan // Research Results in Pharmacology. – 2019. – Т. 5, №1. – С. 77-96. doi:10.3897/rrpharmacology.5.34472
16. Askari, I.V., Osipova, O.A. (2019) Influence of beta-blockers on mechanical dyssynchrony and cardiac remodeling in patients with ischemic chronic heart failure in the setting of revascularization / I.V. Askari, O.A. Osipova // Research Results in Pharmacology. – 2019. – Т. 5, №1. – С. 1-13. doi:10.3897/rrpharmacology.5.34073;
17. Kosmacheva, E.D., Babich, A.E. (2018) Effect of cyclosporin and tacrolimus on kidney function in liver recipients / E.D. Kosmacheva, A.E. Babich // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №3. – С. 37-42. doi:10.3897/rrpharmacology.4.29502;
18. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / K Reznikov, N Gorbunova, P Kolesnichenko, A Tverskoy, D Kostina, D Bashkatova, V Nikitina // Research Results in Pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 125-136. doi:10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136
19. Erythropoietin and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury / Celik M., Gokmen N., Erbayraktar S., et al. // proc. Natl. Acad. Sci. – 2002 – Т. 99, №4. – С. 2258–2263. doi: 10.1073 /pnas.042693799

20. Изучение нейропротекторного действия нового производного глутаминовой кислоты - нейроглутама при фокальной ишемии мозга у крыс / Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Волотова Е.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, №9. – С. 8-12. doi: 10.30906/0869-2092-2014-77-9-8-12

**ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА С 7070 ПРИ КАРДИОМИОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАСТУЗУМАБА В КОМБИНАЦИИ С ДОКСОРУБИЦИНОМ.**

*Похвощева Е.Г.<sup>1</sup>, Чакина Е.С.<sup>1</sup>, Попова И.А.<sup>2</sup>, Колесниченко П.Д.<sup>1</sup>, Азиз А.М.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, РФ

**Актуальность.** На сегодняшний день активно развивается, так называемая, таргетная или целенаправленная терапия. Она заключается в поиске и создании препаратов к определенным мишеням в опухоли (рецепторы, мутации или амплификации генов, кодирующих белки сигнальной трансдукции. [1, 2] С этой точки зрения, применение моноклональных антител и ингибиторов тирозинкиназ приводит к росту частоты объективного ответа опухоли на лечение и увеличению продолжительности жизни больных. Очевидно, что мишени таргетных препаратов неспецифичны. Достаточно часто встречаются побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (изменение артериального давления, тромбозы, нарушения в электрокардиограмме, аритмии, мио- или перикардиты, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, сердечная недостаточность (чаще левожелудочковая) [3-5].

Трастузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно связывается с внеклеточным доменом белка ErbB2 (HER2-neu) и нарушает пролиферацию клеток с повышенной экспрессией гена ERBB2. Проявлением дозолимитирующей токсичности препарата является дилатационная кардиомиопатия [6]. Несмотря на более чем десятилетний опыт широкого клинического применения трастузумаба, механизм его кардиотоксичности окончательно не установлен. В результате проведенных исследований было доказано, что наличие белка ErbB2 является необходимым для нормального функционирования кардиомиоцита. Исследователи обнаружили, что мышинные ErbB2-дефицитные кардиомиоциты обладают повышенным риском развития дилатационной кардиомиопатии и в большей степени подвержены токсичному воздействию АА [7-9]. Помимо этого патогенетического механизма, описывается возможность иммуноопосредованной деструкции кардиомиоцитов. Наиболее полные данные о кардиотоксичности трастузумаба получены из результатов многоцентровых рандомизированных исследований National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), North Central Cancer Treatment Group (NCCTG), HERA (Herceptin adjuvant study). Повреждение сердечной мышцы зарегистрировано в 48% случаев монотерапии трастузумабом, при этом частота тяжелой (класс III/IV по классификации Комитета Ассоциации кардиологов Нью-Йорка (NYHA)) сердечной недостаточности составила 0,6% 4,1%. Значительно возрастает частота кардиальных осложнений при назначении трастузумаба в комбинации с паклитакселом (до 13%) и, особенно, с АА (до 27%). У больных, получавших трастузумаб в сочетании с АА, в 3,5 раза чаще отмечалась серьезная (класс III/IV по классификации NYHA) сердечная недостаточность (64% по сравнению с 20% в группе, получавшей трастузумаб и паклитаксел) [10-15]. К факторам



риска развития кардиотоксичности относятся одновременное назначение трастузумаба и АА, пожилой возраст, сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы, предшествовавшее облучение грудной клетки. Диагноз кардиотоксичности, вызванной трастузумабом, устанавливается при выявлении бессимптомного снижения ФВЛЖ [16]. По аналогии с АА ранним клиническим симптомом является синусовая тахикардия, в дальнейшем развивается гипокINETическая дилатационная кардиомиопатия. В отличие от АА кардиотоксичность трастузумаба не носит кумулятивный характер и значительно чаще является обратимой ( $v \geq 80\%$  случаев) [17-19]. До настоящего времени не разработаны четкие рекомендации в отношении профилактики кардиотоксичности трастузумаба. Обязательным требованием является исключение сочетанного назначения трастузумаба и АА. Также рекомендуется применение трастузумаба до или спустя 5-6 месяцев после введения последней дозы АА [20].

Таким образом поиск препарата способного снизить кардиотоксичность комбинации трастузумаба и доксорубицина является актуальным.

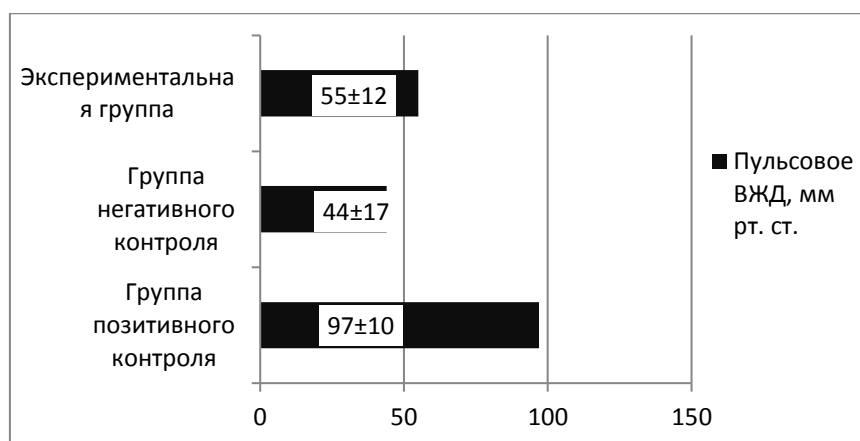
**Цель.** Исследовать и оценить кардиопротекторную активность препарата СЕ 712 при кардиомиопатии, индуцированной применением трастузумаба в комбинации с паклитакселом.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 80 аутбредных крысах, весом 180-200 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария, кормление проводилось в соответствии с ГОСТ Р 50258-92. Все манипуляции на животных проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123, по состоянию на 18 октября 2006 года) и Национальным стандартом РФ «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р 53434-2009 – идентичен GLP OECD). Эвтаназию экспериментальных и контрольных животных осуществляли утром, натошак.

Все крысы были рандомизировано распределены на 3 группы: первая (позитивный контроль) – животные, которым был введен препарат плацебо – 0,9% NaCl в эквивалентных дозах, вторая группа (негативный контроль) – животные, которым была в/в введена комбинация трастузумаба 7,4 мг/кг в/в с доксорубицином в дозе 2,5 мг/кг в/в; третья группа (эксперимент) – животные, которым предварительно, за 2 часа, для предупреждения токсичного действия противоопухолевых препаратов был введен диакамф в дозе 50 мг/кг, а затем комбинация трастузумаба 7,4 мг/кг в/в с доксорубицином 2,5 мг/кг в/в. Через 48 часов сердца исследуемых животных извлекались. Использовался комбинированный наркоз: Хула (0,5 мл/кг), Золетил (30 мг/кг). Был изготовлен препарат изолированного по Лангендорфу сердца. Подсоединяли к перфузионной установке.

Критерием оценки кардиопротекторной активности считали пульсовое внутрижелудочковое давление (разница максимального внутрижелудочкового давления (ВЖД) и минимального ВЖД. Регистрация PhysExp BlackBox/

**Результаты исследования.** Применение комбинации (группа негативного контроля) трастузумаба с доксорубицином оказывает кардиотоксический эффект что проявляется в провоцирует достоверное снижение показателя пульсового ВЖД. При применении комбинации противоопухолевых препаратов с предварительным введением диакамфа отмечается незначительный кардиопротекторный эффект на что указывает увеличение пульсового ВЖД по сравнению с группой негативного контроля.



**Рисунок 1.** Кардиопротекторная активность препарата С 7070 при кардиомиопатии, индуцированной применением трастузумаба в комбинации с доксорубицином. ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

**Выводы.** Препарат С 7070 обладает небольшим кардиопротекторным эффектом при кардиомиопатии, индуцированной применением доксорубицина и трастузумаба.

#### Список литературы

1. Наблюдение длительного применения препарата трастузумаб при распространенном раке желудка с гиперэкспрессией рецепторов HER2 / А.Г. Барышев // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – Т. 1, № 4. – С. 67-69.

2. Трастузумаб-индуцированная кардиотоксичность – междисциплинарная проблема современной медицины / А.Ю. Трушин // Международный научно-исследовательский журнал. – 2019. Т. 82, № 4-1. – С. 118-123.

3. Possible ways of pharmacological correction of ischemic damage to the liver with the agonist of peripheral imidazoline receptors C7070 / A.P. Dovgan, J.S. Urojevskaya, A.V. Khavansky // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017; Т. 3, №3. – С. 3-8.

DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-3-8

4. Studies of the effect of cerebroprotective substances on the course of stress-induced behavioral depression. / Т.О. Zaika, D.V. Evdokimov, I.I. Abramets // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т.4, №3. – С. 43-48. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.29946

5. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств. / Н.Н. Каркищенко // Методические указания. ФМБА России. – 2017. – МР-21.

6. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 81-86. doi:10.3897/rrpharmacology.4.25530

7. Method of analysis cardioprotective activity of pharmacological agents. / L. M. Danilenko, A. S. Timokhina, A.V. Khavanski, M. V. Pokrovskiy, A. P. Dovgan, P. D. Kolesnichenko // Certificate of state registration of the PC, reg. № 2643104 from 30.01.2018. – 2018. – Rospatent

8. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / К.М. Reznikov, N.S. Gorbunova, P.D. Kolesnichenko, A.V. Tverskoy, D.A. Kostina, D.A. Bashkatova, V.A. Nikitina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 125-136

9. Paradigm of modern pharmacology: development and current approaches / K.M. Reznikov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №3. – С. 107-114. doi: 10.18413/2500-235X
10. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / L.M. Danilenko, S.Ya. Skachilova, S.V. Nadezhdin, A.S. Timokhina, O.V. Shcheblykina, A.S. Kotelnikova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 125-131. doi:10.3897/rrpharmacology.4.28414
11. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / A.A. Buzov, A.L. Kulikov, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskii, O.A. Osipova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1(2). – С. 52-57 doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-52-57
12. Нефропротекторные свойства диакамфа на модели аллоксанового сахарного диабета у мышей / В.С. Штрыголь, О.В. Товчига, С.И. Мерзлякин // Украинский журнал клинической и лабораторной медицины. – 2009. – Т. 4, № 2. – р. 101-104
13. Экспериментальное изучение церебропротекторных и психотропных свойств диакамфа. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. / О.А. Шатилова // Национальный фармацевтический университет МЗО Украины, Харьков. – 2010.
14. Ligand of peripheral imidazoline receptors based on amides of heterocyclic acids C7070: effect on ischemized tissues / A.P. Dovgan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, № 4. – р. 78-88. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-78-88
15. A comparative evaluation of the efficacy of dimethylaminoethanol derivative 7–16, C7070 and picamilon in correction of experimental hypertensive neuroretinopathy / A. A. Peresyphkina // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 1–8. doi:10.3897/rrpharmacology.4.29388
16. Evaluation of Pharmacological Correction of L-NAME-induced Endothelial Dysfunction, Platelet Aggregation and Venous Tone With Diosmin "Detralex 1000 mg" / Y. Lukyanova, P. Kolesnichenko, V. Gureev, L. Zhilinkova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 1-7.
17. Сравнительный анализ эффективности п,п'-(этан-1,2-диил)бис(хинолин-2-карбоксамид), диакамфа гидрохлорида и метформина в остром периоде аллоксанового сахарного диабета у крыс / Е.Н. Калапко, С.Ю. Штрыголь, Т.В. Горбач, Ю.Б. Ларьяновская, С.И. Мерзлякин // Вестник фармации. – 2016. – Т. 73, № 3. – С. 67-77.
18. Кардио и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) / А.И. Семенова // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 168-176
19. Осложнения таргетной терапии / В.А. Чубенко // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, №3. – С.192-202
20. Опыт применения препарата трастузумаб (герцептин) в адъювантной терапии рака молочной железы в свердловской области: первые результаты / И.С. Булавина, В.В. Петкау, Н.В. Страхова, Е.Н. Гордеева, Т.В. Виноградова, Д.Д. Сакаева // Фарматека. – 2011. – №20. – С. 96-99.

## ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ЦИТОФЛАВИНА НА СОСТОЯНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO

Ромащенко О.В.<sup>1</sup>, Надеждин С.В.<sup>1</sup>, Саввина Ю.А.<sup>1</sup>, Морозова А.В.<sup>1</sup>, Алфёров П.К.<sup>2</sup>,  
Стаценко Л.В.<sup>2</sup>, Казакова Е.Е.<sup>2</sup>, Грищенко Н.Д.<sup>2</sup>, Ветрова Е.К.<sup>2</sup>, Лантева И.А.<sup>2</sup>,  
Гладкова М.Г.<sup>2</sup>, Колесник А.К.<sup>1</sup>, Кухарева Е.В.<sup>1</sup>, Быкова Т.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по данным Всемирной Организации Здравоохранения являются причиной смерти 17,9 миллионов человек, что составляет 33% от всех смертельных случаев в мире на 2017 год [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной 75% смертельных исходов при ССЗ. По данным Росстата в 2018 году в Российской Федерации зарегистрировано более 7,5 миллионов больных с диагнозом ИБС, а как причина смерти заболевание имеет частоту 397,4 на 100 тысяч населения. Таким образом, актуальность проблемы распространения ИБС определяется высокой частотой ее встречаемости как в Российской Федерации, так и во всем мире [1, 2].

По мнению многих авторов, стандарты лечения ИБС несовершенны и требуют модификаций [3, 4]. Повысить клиническую эффективность лечения данного заболевания можно за счет включения в программу фармакотерапии препаратов метаболического ряда [4, 5], поскольку одними из основных звеньев патогенеза при ИБС являются тканевая гипоксия и энергодефицит. Ведётся постоянный научный поиск новых химических соединений на предмет выявления возможных кардиоцитопротекторных свойств [6-11].

Предметом нашего изучения стал комплексный препарат метаболического ряда «Цитофлавин», состоящий из 4х компонентов - янтарной кислоты, никотинамида, рибофлавина и инозина (рибоксина). Фармакодинамика цитофлавина определяется его отдельными компонентами, которые усиливают аэробный гликолиз и тканевое дыхание, активируют ферменты цикла Кребса [5, 7]. Представляет научный интерес выяснить - насколько такое действие препарата может быть полезным для клеток в условиях ишемии миокарда. Методически это возможно выполнить путём тестирования препарата *in vitro* на культуре лейкоцитов крови пациентов с ИБС по разработанному нами способу [12]. Подобных исследований, по данным обзора отечественной и зарубежной литературы, не проводилось.

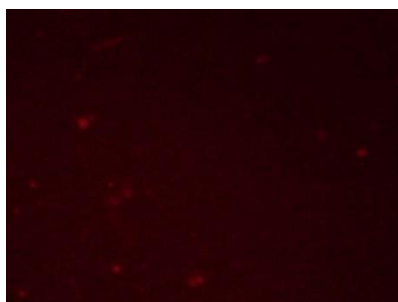
**Цель исследования.** Установить особенности влияния многокомпонентного препарата метаболического типа действия «Цитофлавин» на состояние лейкоцитов крови пациентов с ишемической болезнью сердца.

**Материалы и методы исследования.** Клиническая часть исследования была выполнена на базе кардиологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», где проводился забор крови у 30 пациентов с ИБС. Выполнялось взятие крови утром натощак в вакуумную пробирку с ЭДТА. Экспериментальная часть исследования проходила в лаборатории клеточных технологий НИИ «Фармакологии живых систем» НИУ «БелГУ». В условиях *in vitro* проводился анализ состояния лейкоцитов крови, которые отбирались в асептических условиях, смешивались с питательной средой RPMI-1640 и помещались в лунки для исследования под микроскопом. Проводили сравнительный анализ двух лунок: первой с отрицательным контролем (чистые лейкоциты), второй с цитофлавином в терапевтической концентрации.

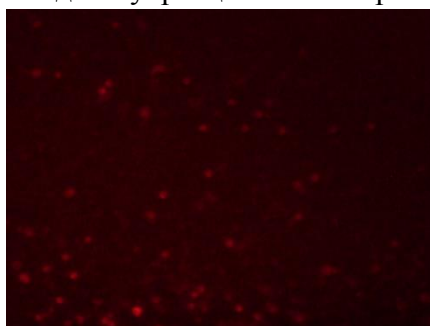
Препараты окрашивали несколькими видами флуоресцентных красителей: Mito Tracker™ Red CMXRos, позволяющим визуализировать митохондрии лейкоцитов крови и количественно оценивать величину их флуоресценции; Calcein-Green AM, позволяющим определить живые клетки; Ethidium bromide, окрашивающий нуклеиновые кислоты только мертвых клеток [13]. Пробы инкубировали в течение 3х часов. Результаты оценивали в условиях флуоресцентной микроскопии на аппарате Nikon Eclipse TI-S. Обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения EZ-C1 Gold version 3.90 (Nikon corp., Japan), определяли величину флуоресценции (ВФ) в 100 клетках в 10 полях зрения для каждой лунки - контрольной и опытной; а также проводили подсчёт количества живых и мёртвых клеток и рассчитывали индекс жизнеспособности клеток по формуле ИЖ= 
$$\frac{\text{Количество «живых» клеток} - \text{количество «мертвых» клеток}}{\text{Количество «мертвых» клеток}}$$
.

Всего было проанализировано около 6 000 клеток. Данные обрабатывались с помощью статистической программы SPSS Statistica 13 Trial 6.0 (StatSoftInc, США) и базы данных Microsoft Excel 2013, основанных на попарном сравнении всех измерений двух групп и получении ответа о статистической значимости различий сравниваемых групп в форме вероятности (p).

**Результаты исследования.** Введение цитофлавина в пробу с лейкоцитарной суспензией приводило к некоторому увеличению величины флуоресценции митохондрий со 120,19±4,18 до 124,58±3,61 усл.ед. (p>0,05), что может быть связано с активацией энергетического обмена в митохондриях лейкоцитов под влиянием препарата метаболического типа действия. Визуальная картина свечения митохондрий представлена на рисунках 1 и 2.



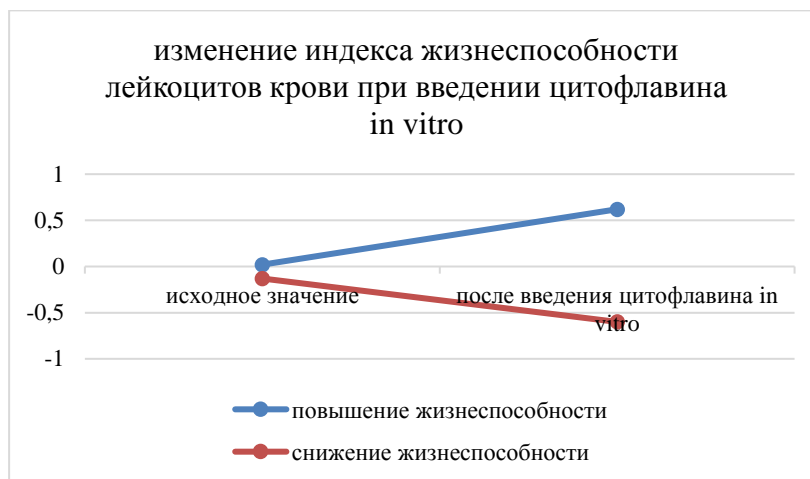
**Рисунок 1.** Окрашивание Mito Tracker Red, чистые лейкоциты. Средняя величина флуоресценции 120,19±4,18 усл.ед. Флуоресцентная микроскопия, ув.Х200.



**Рисунок 2.** Окрашивание Mito Tracker Red с цитофлавином. Средняя величина флуоресценции 124,58±3,61 усл.ед. Флуоресцентная микроскопия, ув.Х200.

При проведении оценки жизнеспособности клеток под влиянием цитофлавина было обнаружено два варианта реагирования клеток на введение данного препарата *in vitro*: увеличение индекса жизнеспособности (у 80% больных) и снижение данного

показателя (у 20% больных), причём характер реагирования клеток зависел от исходного состояния жизнеспособности – при исходно положительном индексе жизнеспособности (когда количество живых клеток преобладает над количеством мёртвых) дополнительное введение цитофлавина способствовало улучшению данного показателя, тогда как при исходно отрицательном индексе жизнеспособности (когда количество мёртвых клеток преобладало над количеством живых) дополнительное введение цитофлавина ассоциировалось с ухудшением данного показателя (рис. 3).



**Рисунок 3.** Изменение индекса жизнеспособности лейкоцитов крови пациентов с ИБС при введении цитофлавина in vitro.

Примечание. Достоверность различий  $p < 0,001$  между исходным значением и таким же показателем после введения цитофлавина в группе повышения жизнеспособности, #достоверность различий  $p < 0,1$  между исходным значением и таким же показателем после введения цитофлавина в группе понижения жизнеспособности клеток.

По всей видимости, повышение жизнеспособности клеток под влиянием препарата, активирующего аэробный гликолиз, возможно при условии сохранения их жизненного ресурса в исходном состоянии. В наших предыдущих исследованиях было показано, что цитопротекторное свойство цитофлавина у пациентов с ИБС (по данным исследования in vitro) проявляется при условии отсутствия повреждений в генотипе по ряду генов, ответственных за нормальное состояние эндотелия сосудов как важного фактора обеспечения адекватной доставки кислорода к тканям [14,15].

**Заключение.** Цитофлавин при введении в пробу с лейкоцитарной суспензией in vitro у пациентов с ишемической болезнью сердца приводит к повышению жизнеспособности клеток (в 80% случаев) при условии сохранения их жизненного ресурса в исходном состоянии.

#### Список литературы

1. Всемирная Организация Здравоохранения (<https://www.who.int/gho/publications/ru/>)
2. Федеральная служба государственной статистики Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб./Росстат. - М., 3-46 2017. – 170 с. (<http://www.gks.ru/>, б.д.)
3. Перевозчикова, Д.С. Современные подходы к лечению ИБС в Российской Федерации / Д.С. Перевозчикова, А.А. Кива, Л.И. Маркво // Молодой ученый. – 2016. – №18.1. – С.76-78. – URL: <https://moluch.ru/archive/122/33777>
4. Карпов, Ю.А. Антиангинальная терапия: новые возможности / Ю.А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2014. - №3. – С.2-6; URL:

5. Ромащенко, О.В. Клинико-экспериментальное исследование эффективности цитофлавина при ишемии миокарда / О.В. Ромащенко, Т.В. Горбач, В.В. Румбешт // Вісник проблем біології і медицини - 2013. – Т. 1, №2. – С.196-200; URL:
6. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №3. – С.95-100. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-16-19
7. Бизенкова, М.Н. Патогенетическое обоснование целесообразности использования цитофлавина при ишемическом повреждении миокарда // М.Н Бизенкова, Н.П. Чеснокова, М.Г. Романцов // Современные проблемы науки и образования. – 2005. – №1. – С.20-24; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=47>
8. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / Yakushev, V.I., Filippenko, N.G., Kizilova, I.V. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 42-45.
9. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-Areductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / Denisyuk, T.A., Lazareva, G.A., Provotorov, V.Y., Shaposhnikov, A.A. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 4-8.
10. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С.16-19. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-16-19
11. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives (2018) Research Results in Pharmacology, 4 (1), pp. 81-86. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25530>
12. Ромащенко О.В. Патент РФ № 2578436 «Способ определения индивидуальной реактивности митохондрий человека под действием препаратов метаболического ряда в пробах in vitro». – 2016.
13. Н.В. Клементьева, Е.В. Загайнова, К.А. Лукьянов, А.С. Мишин. Принципы флюоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения (обзор) // Соврем. технол. мед.. 2016. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsiyu-flyuorestsnoy-mikroskopii-sverhvyssokogo-razresheniya-obzor> (дата обращения: 01.06.2019).
14. Ромащенко О.В. Влияние цитофлавина на ДНК лейкоцитов крови пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия полиморфизма гена эндотелиальной синтазы окиси азота // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т.81, №6. – С.14-19.
15. Ромащенко О.В. Влияние цитофлавина на апоптоз лейкоцитов крови пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от носительства полиморфизма гена цитохрома СYP 2C9 в условиях in vitro // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т.82, №1. – С.16-21.

# ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ II КУД 975 И НИЗКИХ ДОЗ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ АДМА – ПОДОБНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Северина О.В.<sup>1</sup>, Юракова А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** На протяжении последнего десятилетия преэклампсия, которая является частным случаем гипертензивных расстройств во время беременности, служит объектом повышенного внимания, так как данное осложнение становится причиной каждого 3-го случая акушерской заболеваемости и ежегодно уносит до 50000 жизней молодых женщин по всему миру, являясь наиболее частой причиной в структуре материнской смертности [1-3]. Показатели перинатальной смертности и частота преждевременных родов (10–12%) у беременных с гипертензивными расстройствами в значительной степени превалируют над соответствующими значениями у женщин с физиологически протекающей беременностью. Частота случаев развития преэклампсии во время беременности составляет от 2 до 8% [4-6]. Не смотря на столь пристальное внимание во всем мире к данной проблеме, на сегодняшний день количество случаев развития данного осложнения не имеет тенденции к снижению [7, 8]. В последние годы возрастает количество исследований, указывающих на то, что основную роль в развитии преэклампсии играет нарушение функционального состояния эндотелия сосудов, что влечет за собой развитие генерализованного спазма, повышение цифр артериального давления и, как следствие ишемические нарушения в органах [9, 10].

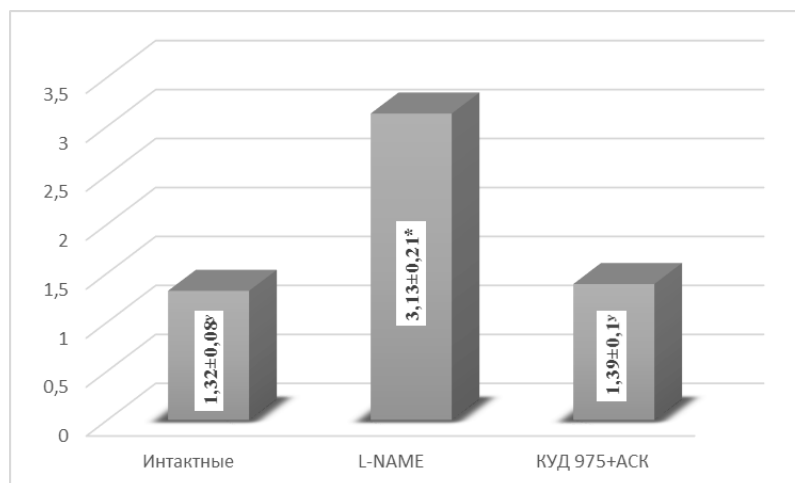
**Цель исследования.** Изучить особенности функционального состояния эндотелия сосудов и показателей микроциркуляции в плаценте у крыс с АДМА – подобной преэклампсией при коррекции сочетанием селективного ингибитора аргиназы II, соединения фенольной природы под лабораторным шифром КУД 975 и низких доз ацетилсалициловой кислоты – препарата, входящего в стандартную схему профилактики и лечения преэклампсии во время беременности.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на 60 самках крыс линии Wistar, массой 250-300 гр. Моделирование АДМА-подобной преэклампсии у исследуемых животных производили путем введения неселективного блокатора NOS N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) (25 мг/кг/сут) внутривентрально с 14-х по 20-е сутки беременности. Сочетанное введение селективного ингибитора аргиназы II, соединения фенольной природы под лабораторным шифром КУД 975 в дозе 3 мг/кг/сут с Ацетилсалициловой кислотой в дозе 10 мг/кг/сут осуществляли перорально.

**Результаты исследования.** При оценке результатов показателей функции эндотелия у экспериментальных животных было установлено статистически значимое снижение коэффициента эндотелиальной дисфункции по отношению к «нелеченым» животным  $1,39 \pm 0,1$  и  $3,13 \pm 0,1$  соответственно, практически достигая при этом показателя животных с физиологически протекающей беременностью  $1,32 \pm 0,08$  (рис.1)

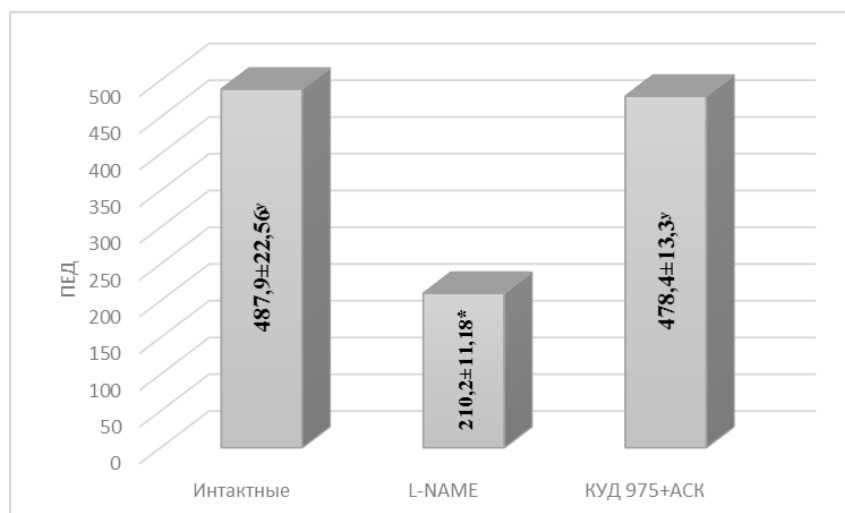
При оценке результатов показателей микроциркуляции в плаценте у экспериментальных животных было зарегистрировано статистически значимое повышение данных показателей по отношению к «нелеченым» животным  $478,4 \pm 13,3$  и  $210,2 \pm 11,18$  соответственно, максимально приближаясь к показателю животных с физиологически протекающей беременностью  $487,9 \pm 22,56$  (рис.2)





**Рисунок 1.** Влияние селективного ингибитора аргиназы II, соединения фенольной природы под лабораторным шифром КУД 975 в сочетании с низкими дозами АСК на КЭД при ADMA-подобной преэклампсии у крыс

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных; <sup>y</sup> -  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME



**Рисунок 2.** Влияние селективного ингибитора аргиназы II, соединения фенольной природы под лабораторным шифром КУД 975 в сочетании с низкими дозами АСК на микроциркуляцию в плаценте при ADMA-подобной преэклампсии у крыс

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных; <sup>y</sup> -  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME

**Выводы.** Данные полученные в ходе экспериментального исследования, свидетельствуют о положительном влиянии селективного ингибитора аргиназы II, соединения фенольной природы под лабораторным шифром КУД 975 в сочетании с низкими дозами АСК на функциональное состояние эндотелия и микроциркуляцию в плаценте при ADMA-подобной преэклампсии у крыс.

#### Список литературы

1. Артериальная гипертензия во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия и эклампсия: Клинический протокол /Л. В. Адамян, Н. В. Артымук, Н. В. Башмакова, Т. Е. Белокринницкая и др.// Москва. - 2016. – С. 41.

2. Yakushev, V.I. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // Research Result: pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 42-45.

3. Use of Larginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial disfunction / E. Shakhno, T. Savitskaya, T. Pokrovskaya, V. Yakushev, M. Pokrovsky, D. Grinshpan/ Research Result: pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 30-35.

4. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O. Molchanova, T. Pokrovskaya, S. Povetkin, K. Reznikov // Research Result: pharmacology and Clinical Pharmacology. - 2016. – Т. 2, № 1. - С. 9-15.

5. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №3. – С. 95-100.

6. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. Всемирная организация здравоохранения - 2014 г.

7. Сухих Г.Т. Преэклампсия: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. // Москва: ГЕОТАР-медиа. – 2010. –С. 576.

8. Provotorov, V.Y. Studying of endothelio -and kardioprotective effects of vitamin в6 and folic acid at modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovsky // Research Result: pharmacology and Clinical Pharmacology. - 2016. – Т. 2, №1. - С. 16-19.

9. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3, 5-di-tret-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. - С. 1-10.

10. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V.A. Kalmykov, P.A. Kusov, M.I. Yablonskaia, E.N. Korshunov, D.S. Korshunova, M.V. Kubekina, Y.Y. Silaeva, A.V. Deykin, N.E. Lukyanov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 97-104.

**ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ АРГИНАЗЫ II НА ПОКАЗАТЕЛИ  
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СОСУДОВ И НА КОНЦЕНТРАЦИЮ  
КОНЕЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ПЛАЗМЕ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ АДМА – ПОДОБНОЙ  
ПРЕЭКЛАМПСИИ**

*Северина О.В.,<sup>1</sup> Локтева Т.И.,<sup>1</sup> Юракова А.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский национальный исследовательский университет»,  
г. Белгород, РФ

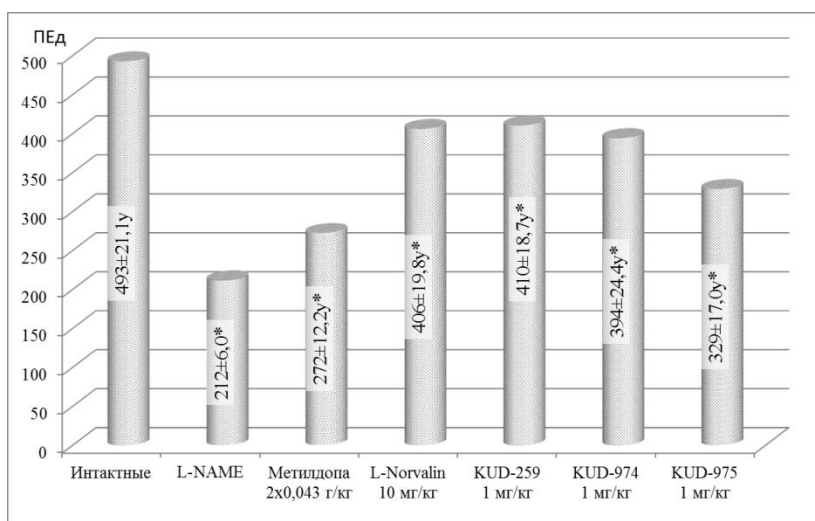
**Актуальность.** Гипертензивные расстройства во время беременности до сих пор остаются одной из наиболее частых причин материнской и перинатальной смертности по всему миру. По примерным оценкам, от 2 до 8% беременностей по всему миру осложняются преэклампсией [1-3]. В последние годы возрастает количество исследований, указывающих на то, что основную роль в развитии преэклампсии играет нарушение функционального состояния эндотелия сосудов, что влечет за собой развитие генерализованного спазма, повышение цифр артериального давления и, как следствие ишемические нарушения в органах [4, 5]. Эндотелий является мощным эндокринным

органом, участвующим в регуляции тонуса сосудов и поддержании их нормального строения, контроле реологических свойств крови и процессов местного воспаления. В норме антикоагулянтная и антитромботическая активность эндотелия преобладают над прокоагулянтными свойствами, однако в условиях повреждения данный баланс смещается в сторону прокоагуляции [6, 7]. Одним из факторов развития эндотелиальной дисфункции является дефицит оксида азота (NO), являющегося основным вазодилатирующим фактором, вырабатываемым эндотелием [8, 9]. При физиологическом течении беременности одним из адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы женщины заключается в увеличении эндогенной продукции NO и повышении чувствительности к нему гладкомышечных сосудистых клеток [10].

**Цель исследования.** Изучить особенности функционального состояния эндотелия сосудов и концентрацию конечных метаболитов оксида азота в плазме у крыс с ADMA – подобной преэклампсией при введении селективных ингибиторов аргиназы II: KUD 259, KUD 974, KUD 975.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на 140 самках крыс линии Wistar, массой 250-300 гр. Моделирование ADMA-подобной преэклампсии у исследуемых животных производили путем введения неселективного блокатора NOS N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) (25 мг/кг/сут) внутривентриально с 14-х по 20-е сутки беременности. Селективные ингибиторы аргиназы II: KUD 259, KUD 974, KUD 975 вводились экспериментальным животным в дозе 1 мг/кг/сут перорально с 14-х по 20-е сутки беременности. В качестве препаратов для животных групп контроля были выбраны метилдопа, который вводили в дозе 0,043 г/кг 2 раза в сутки перорально с 14-х по 20-е сутки беременности, и L – норвалин 10 мг/кг/сут перорально с 14-х по 20-е сутки беременности.

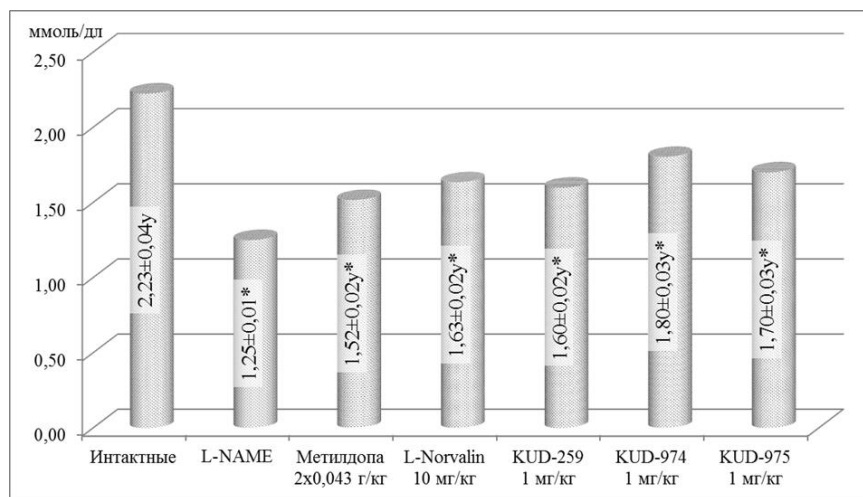
**Результаты исследования.** При оценке результатов показателей функционального состояния эндотелия сосудов было выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение показателей коэффициента эндотелиальной дисфункции животных с ADMA-подобной преэклампсией, которым вводились селективные ингибиторы аргиназы II по отношению к группе «нелеченых» животных.



**Рисунок 1.** Влияние селективных ингибиторов аргиназы II на коэффициент эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной преэклампсии у крыс

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных; y-  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME; \* y  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных с группой L-NAME

При оценке уровня концентрации конечных метаболитов оксида азота в плазме у крыс с ADMA – подобной преэклампсией было выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение показателей у групп животных с ADMA-подобной преэклампсией, которым вводились селективные ингибиторы аргиназы II по отношению к группе «нелеченых» животных.



**Рисунок 2.** Влияние селективных ингибиторов аргиназы II на концентрацию конечных метаболитов оксида азота в плазме у крыс с ADMA – подобной преэклампсией

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных;  $\mu$  -  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME; \* $\mu$   $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных с группой L-NAME

**Выводы.** Данные полученные в ходе экспериментального исследования, свидетельствуют о положительном влиянии селективных ингибиторов аргиназы II на показатели функционального состояния эндотелия сосудов, а также на концентрацию конечных метаболитов оксида азота в плазме у крыс с ADMA – подобной преэклампсией.

#### Список литературы

1. Статистика преэклампсии и эклампсии/ Гребенник Т.К., Рябинкина И.Н., Павлович С.В. и др. // Мать и дитя: материалы VIII Регионального научного форума. Сочи. - 2015. - С. 163-164.
2. Yakushev V.I. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor / V.I. Yakushev M.V. Pokrovskii // Research Result: pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 28-46.
3. Minh Cong Nguyen. Arginase inhibition restores peroxynitrite-induced endothelial dysfunction via L-Arginine-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation / Minh Cong Nguyen, Jong Taek Park, Yeong Gwan Jeon, Byeong Hwa Jeon, Kwang Lae Hoe, Young Myeong Kim, Hyun Kyo Lim, Sungwoo Ryou Yonsei // Med J. - 2016 Nov - 1; 57(6). P. 1329–1338.
4. Evaluation of Pharmacological Correction of L-NAME-induced Endothelial Dysfunction, Platelet Aggregation and Venous Tone With Diosmin "Detralex 1000 mg" / Y. Lukyanova, P. Kolesnichenko, V. Gureev, L. Zhilinkova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 1-7.
5. Адамян Л. В. Артериальная гипертензия во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия и эклампсия: Клинический протокол /Л. В. Адамян, Н. В. Артымук, Н. В. Башмакова, Т. Е. Белокринницкая и др.// Москва. - 2016. – С. 41.

6. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O. Molchanova, T. Pokrovskaya, S. Povetkin, K. Reznikov // Research Result: pharmacology and Clinical Pharmacology. - 2016. – Т. 2, № 1. – С. 9-15.

7. Ivlytskaya I.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / I.L. Ivlytskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 25-35.

8. Stupakova, E. G. L-NAME-induced Preeclampsia: correction of functional disorders of the hemostasis system with Resveratrol and Nicorandil / E.G. Stupakova, G.A. Lazareva, V. V. Gureev, Dolzhikova IN, Zhilinkova LA, Gureeva AV // Research Results in Pharmacology. – 2019. – Т. 5, № 2. – С. 1-12.

9. Gureev V. New approaches of morfofunktsional pharmacological correction of violations of cardiovascular system in experimental preeclampsia. / V.Gureev // Research Results in Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 11-27.

10. V. Gureev The effect of humoral factors released by hypoperfused placenta on fetal development / V. Gureev, O. Antseferova, T. Lokteva // Research Results in Pharmacology. – 2015. – Т. 1, №1. – С. 34-37.

## **ВЛИЯНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ II КУД НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРОТЕИНУРИИ И ДИУРЕЗА ПРИ АДМА – ПОДОБНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

*Северина О.В.,<sup>1</sup> Юракова А. В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский национальный исследовательский университет»,  
г. Белгород, РФ

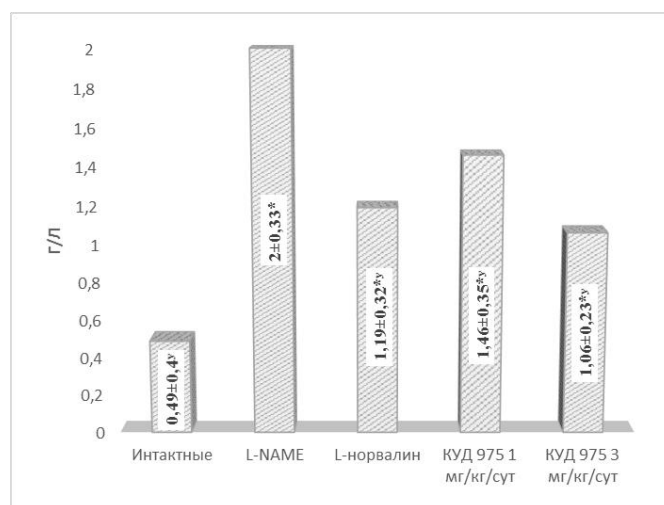
**Актуальность.** Одной из ведущих причин, приводящих к серьезным осложнениям, длительной инвалидности и летальному исходу у матерей и младенцев, являются гипертензивные нарушения, а в частности преэклампсия на долю которой приходится от 2 до 8 % от общего количества беременностей в мире [1-4]. В структуре перинатальной смертности гипертензивные расстройства во время беременности составляют до 25% от общего количества случаев, а также занимают главенствующие места в структуре причин материнской смертности [5-7]. Развитие таких осложнений как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, острое нарушение мозгового кровообращения, отслойка сетчатки, массивное коагулопатическое кровотечение преэклампсия, эклампсия, полиорганная недостаточность, фетоплацентарная недостаточность, а в тяжелых случаях внутриутробная гипоксия и гибель плода напрямую связано с гипертензивными расстройствами во время беременности [8, 9]. Отдаленный прогноз для женщин также является неблагоприятным: повышается частота развития ожирения, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, инсульта, а дети, рожденные от таких матерей, страдают метаболическими, сердечно-сосудистыми и гормональными заболеваниями [10].

**Цель исследования.** Изучить влияние селективного ингибитора аргиназы II, соединения фенольной природы под лабораторным шифром КУД 975 на показатели уровня протеинурии и на количество выделяемой мочи у крыс с АДМА – подобной преэклампсией.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальное исследование проводилось на 100 крысах - самках линии Wistar, массой 250-300 гр. Моделирование АДМА-подобной преэклампсии у исследуемых животных производили путем введения неселективного блокатора NOS N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) (25 мг/кг/сут) внутривентрально с 14-х по 20-е сутки беременности. Введение селективного

ингибитора аргиназы II, соединения фенольной природы под лабораторным шифром КУД 975 осуществлялось перорально в дозах 1 мг/кг/сут и 3 мг/кг/сут. В качестве препаратов для группы контроля был выбран L- норвалин вводимый экспериментальным животным перорально в дозе 10 мг/кг/сут.

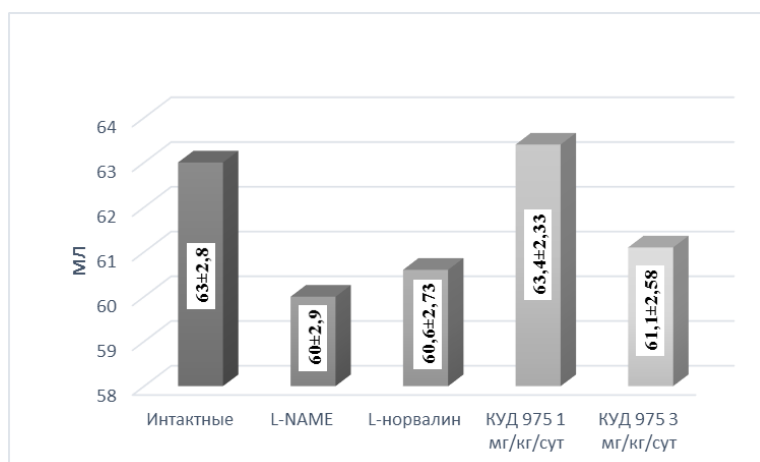
**Результаты исследования.** По результатам полученных данных было отмечено статистически значимое снижение уровня протеинурии экспериментальных животных по отношению к «нелеченым» животным. При этом наблюдалось почти двукратное снижение количество белка в моче у животных которым вводили селективный ингибитора аргиназы II, соединения фенольной природы под лабораторным шифром КУД 975 в дозе 3 мг/кг/сут относительно группы животных с ADMA-подобной преэклампсией без фармакологической коррекции ( $1,06 \pm 0,23$  и  $2 \pm 0,33$ ) (рис. 1)



**Рисунок 1.** Влияние селективного ингибитора аргиназы II, соединения фенольной природы под лабораторным шифром КУД 975 на уровень белка в моче при ADMA-подобной преэклампсии у крыс.

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных; <sup>y</sup>-  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME

При исследовании количества мочи, выделяемой экспериментальными животными, статистически значимого влияния вводимых фармакологических агентов зарегистрировано не было (рис. 2)



**Рисунок 2.** Влияние селективного ингибитора аргиназы II, соединения фенольной природы под лабораторным шифром КУД 975 на количество выделяемой мочи при ADMA-подобной преэклампсии у крыс

**Выводы.** Данные полученные в ходе экспериментального исследования, свидетельствуют о положительном влиянии селективного ингибитора аргиназы II, соединения фенольной природы под лабораторным шифром КУД 975 на уровень белка в моче у животных с АДМА-подобной преэклампсией, при введении данного фармакологического агента в дозе 3 мг/кг/сут, а также установлено отсутствие влияния на количество выделяемой мочи у исследуемых животных.

#### Список литературы

1. Адамян Л. В. Артериальная гипертензия во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия и эклампсия: Клинический протокол /Л. В. Адамян, Н. В. Артымук, Н. В. Башмакова, Т. Е. Белокринницкая и др.// Москва. - 2016. – С. 41.
2. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / О. Molchanova, , Т. Pokrovskaya, , S. Povetkin, , К. Reznikov // Research Result: pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 9-15.
3. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / А.А. Buzov, А.Л. Kulikov, Т.В. Avtina, М.В. Pokrovskii, О.А. Osipova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 52-57.
4. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. Всемирная организация здравоохранения - 2014 г.
5. Ivlytskaya, I.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / I.L. Ivlytskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 25-35.
6. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-Areductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / Т.А. Denisyuk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, А.А. Shaposhnikov // Research Result: pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т.2, № 1. – С. 4-8.
7. Yakushev, V.I. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // Research Result: pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 42-45.
8. Сухих Г.Т. Преэклампсия: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. // Москва: ГЕОТАР-медиа – 2010. – С. 576.
9. Use of Larginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial disfunction / E. Shakhno, T. Savitskaya, T. Pokrovskaya, V. Yakushev, M. Pokrovsky, D. Grinshpan/ Research Result: pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 30-35.
10. Rajkumar, D.S.R. Study of the influence of L-norvaline, rosuvastatin and their combination on the level of microcirculation in bone tissue in experimental osteoporosis and fractures on its background / D.S.R. Rajkumar, O.S. Gudyrev, A.V. Faitelson // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. -2016. – Т.2, № 1. – С. 20-24.

## ОЦЕНКА ПРОТРОМБОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 11-АМИНОКИСЛОТНОГО ПЕПТИДА НА ОСНОВЕ ЭРИТРОПОЭТИНА (PRK-002).

*Солдатов В.О.<sup>1</sup>, Гордиенко Д.С.<sup>1</sup>, Пученкова О.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ, улица Победы, 85

**Актуальность.** Эритропоэтин (ЭПО) - представляет собой гормонально активный гликопротеин, который необходим для нормального эритропоэза. Помимо основных свойств данная молекула обладает широким спектром негематопоэтических цитопротекторных эффектов [1, 2]. Обнаружение того факта, что эритропоэтические и тканезащитные свойства ЭПО реализуются посредством двух различных рецепторных систем, привело к созданию предпосылок для принципиально нового направления в поиске инновационных молекул с цитопротекторной активностью. Селективные агонисты гетеродимерного рецепторного комплекса EPOR/CD131 интересны в первую очередь за счет возможности снижать проапоптотический потенциал клеток, не повышая риск кардиоваскулярных побочных эффектов, характерных для эритропоэтина [3, 4]. 11-аминокислотный пептид на основе эритропоэтина PRK-002 был заявлен как соединение, обладающее подобными свойствами. Ряд исследований на базе НИИ Фармакологии живых систем подтвердили заявленные эффекты. В частности, продемонстрирована способность PRK-002 снижать повреждение мозга, сетчатки и почек при ишемии-реперфузии.

**Цель исследования.** В связи с тем, что эритропоэтин и его производные влияют на  $Ca^{2+}$ - гомеостаз и обладают выраженными протромботическими свойствами, мы решили провести сравнительную оценку влияния PRK-002 и дарбэпоэтина-альфа на гемостаз у мышей.

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 30 самцов мышей линии C57. Стратифицированные по массе и разделенные на 6 равных групп животные внутрибрюшинно в течение недели через день (троекратно) получали исследуемые препараты: 1) PRK-002 25 мкг/кг; 2) PRK-002 50 мкг/кг; 3) PRK-002 100 мкг/кг; 4) DEPO- $\alpha$ 50 мкг/кг; 5) DEPO- $\alpha$ 100 мкг/кг и 6) группа контроля (раствор NaCl 0,09% в эквивалентном объеме). Вариация массы мышей не превышала 2 г. Животных оперировали в случайном порядке. Наркотизировали внутрибрюшинным введением золетила (50 мг/кг) и ксилазина (20 мг/кг).

*Опыт №1:* Модель  $FeCl_3$ -индуцированного тромбоза.

После введения наркоза животное фиксировали к операционному столику. Затем выполняли разрез длиной 10 мм слева от срединной линии шеи, выделяли общую сонную артерию и аккуратно отделяли ее от окружающих тканей, не повреждая блуждающий нерв. С использованием ультразвукового доплерографа Минимакс-Допплер (Санкт-Петербург, Россия) на выделенной артерии определяли точку наилучшего сигнала, после чего прикладывали ватку смоченную 50%-раствором  $FeCl_3$  и засекали время до полного прекращения сигнала.

*Опыт №2:* Определение времени образования фибриновых нитей.

После завершения предыдущего опыта у животного из ретроорбитального синуса забиралась кровь в количестве 150 мкл. Далее каплю крови помещали на предметное стекло и визуальным методом, проводя иглой по капле крови, определяли время образования фибриновых нитей.

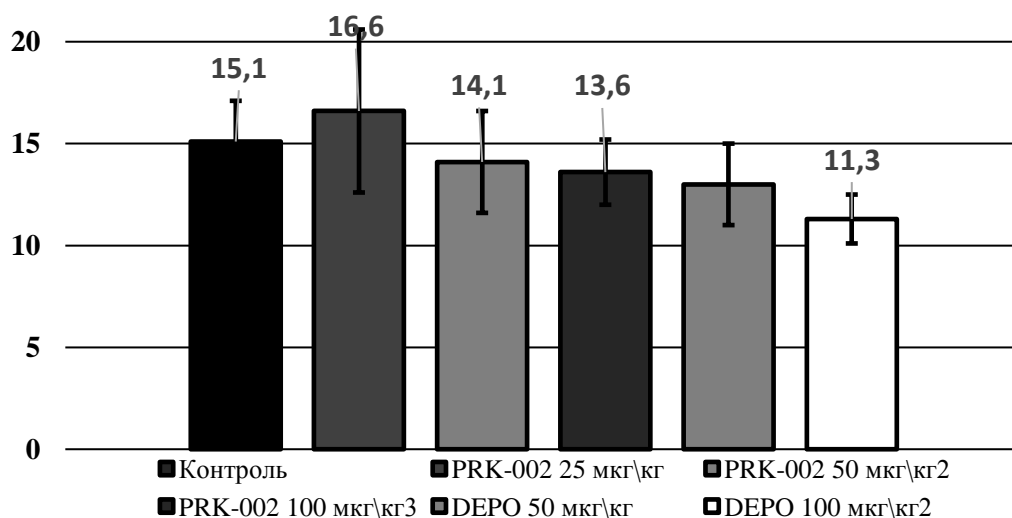
*Опыт №3:* Определение времени кровотечения.

Далее у этого же животного хирургическим скальпелем ампутировали 10 мм кончика хвоста и, прикладывая каждые 3 секунды фильтровальную бумагу к раневой поверхности, фиксировали время до исчезновения пятен крови.

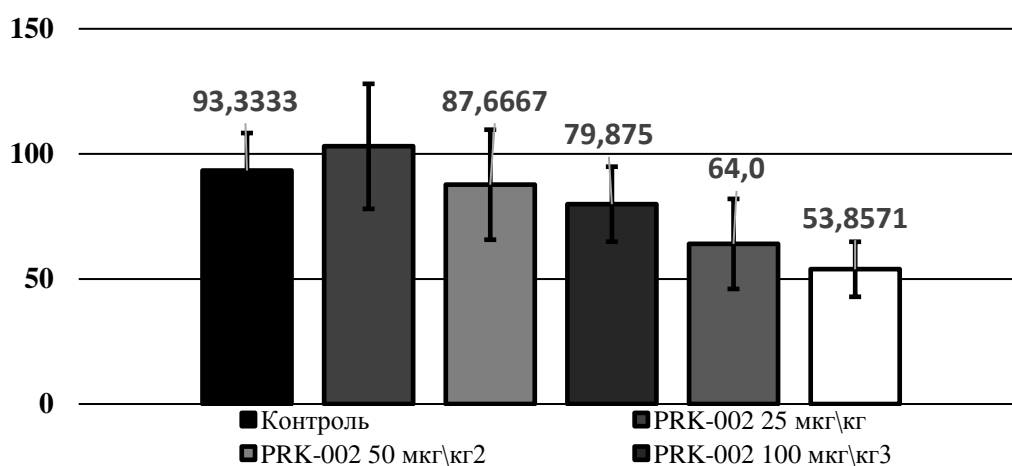


**Результаты исследования.** Данные по трем опытам отображены в диаграммах (рис. 1-3).

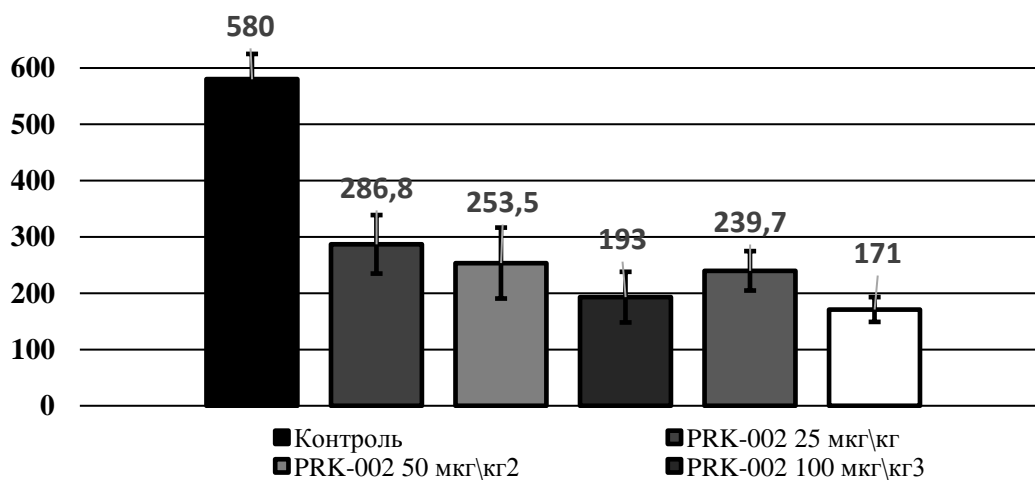
Протромботическая активность эритропоэтина обуславливает необходимость поиска и изучения инновационных молекул, селективно воздействующих на антиапоптотические молекулярные каскады [5,6].



**Рисунок 1.** Результаты времени наступления FeCl<sub>3</sub>-индуцированного тромбоза.



**Рисунок 2.** Результаты времени образования фибриновых нитей



**Рисунок 3.** Результаты времени остановки кровотечения

В данном эксперименте мы показали, что PRK-002 в эквивалентных дозах обладает меньшей протромботической активностью, нежели DEPO- $\alpha$ . При этом, в дозе 25 мкг/кг PRK-002 увеличил средние значения времени тромботической окклюзии сонной артерии и образования нитей фибрина, однако статистически достоверных различий с другими группами получено не было. Для выяснения, является ли этот результат артефактом, планируется провести дополнительные исследования.

В соответствии с современными стандартами поиска и изучения инновационных молекул [7,8,9,10] препарат PRK-002 может быть рекомендован для дальнейшего *in vitro* и *in vivo* изучения.

#### **Выводы**

1. PRK-002 в дозах 50 и 100 мкг/кг обладает протромботической активностью во всех трех опытах по сравнению с контрольной группой.
2. PRK-002 в дозе 25 мкг/кг в опыте №1 и №2 увеличил время образования тромба и нитей фибрина по сравнению с контрольной группой.
3. PRK-002 во всех трех дозах обладает меньшей протромботической активностью, чем препарат референс DEPO- $\alpha$ .

#### **Список литературы**

1. The cardiovascular effects of erythropoietin / K.J. Smith, A.J. Bleyer, W.C. Little, D.C. Sane // *Cardiovasc Res.* – 2003. – Vol. 59, №3. – P. 538-48. doi: 10.1016/s0008-6363(03)00468-1.
2. Hypoxia-inducible factor: Basic biology and involvement in cardiovascular pathology / V.A. Soldatova, A.N. Demidenko, V.O. Soldatov, A.V. Deikin, O.Yu. Bushueva, O.A. Puchenkova // *Asian Journal of Pharmaceutics* –2018. – Vol. 12, №4. P 1173-78. doi: <http://www.asiapharmaceutics.inf>.
3. Selective modulation of the erythropoietic and tissue protective effects of erythropoietin: time to reach the full therapeutic potential of erythropoietin / P.A. Konstantinopoulos, M.V. Karamouzis, A.G. Papavassiliou // *BiochimBiophysActa.* –2007. – Vol. 1776 № 1. P. 1-9. doi: 10.1016/j.bbcan.2007.07.002.
4. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / A.S. Shabelnikova // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* –2016. – Т. 2, № 2. – С. 67-90. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-67-90.
5. Helix B surface peptide administered after insult of ischemia reperfusion improved renal function, structure and apoptosis through beta common receptor/erythropoietin receptor and PI3K/Akt pathway in a murine model / C. Yang, T. Zhao, M. Lin, Z. Zhao, L. Hu, Y. Jia, Y. Xue, M. Xu, Q. Tang, B. Yang, R. Rong, T. Zhu // *ExpBiol Med (Maywood).* – 2013. – Vol. 238, №1. – P. 111-9. doi: 10.1258/ebm.2012.012185.
6. Autophagy and Akt in the protective effect of erythropoietin helix B surface peptide against hepatic ischaemia/reperfusion injury in mice / Rumeng Tan, Hongzhe Tian, Bo Yang, Bo Zhang, Chen Dai, Zhenyi Han, Meixi Wang, Yakun Li, Lai Wei, Dong Chen, Guangyao Wang, Huifang Yang, Fan He, Zhishui Chen // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, №1. – P. 14703. doi: 10.1038/s41598-018-33028-3.
7. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, A.N. Tishin, D.A. Kostina // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology.* –2016. – Т. 2, №1. – С. 63-66. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-63-66.
8. Correction of Retinal Angiopathy of Hypertensive Type by Minoxidil, Sildenafil in Experiment / A.A. Peresyapkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // *Research*

Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 34-44. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-34-44.

9. Imidazoline receptors agonists: Possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresyphkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // Research Results in Pharmacology. –2018. – Т. 4, №2. – С. 11–18. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.27221.

10. Pleyotropicantiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. –2017. – Т. 3, №2. – С. 3-13. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-3-13.

## **ОЦЕНКА НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ 11-АМИНОКИСЛОТНОГО ПЕПТИДА НА ОСНОВЕ ЭРИТРОПОЭТИНА (PRK-002) ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПОЧКИ У МЫШЕЙ**

*Солдатов В.О.<sup>1</sup>, Пученкова О.А.<sup>1</sup>, Гордиенко Д.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ, улица Победы, 85

**Актуальность.** Эритропоэтин представляет собой гликопротеин массой порядка 30,4 кДа, открытый в 1904 г. в качестве фактора, способного стимулировать гемопоэз при переливании интактному животному плазмы крови от животного с анемией. После выделения и получения молекулы в чистом виде накапливались экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что эритропоэтин обладает широким спектром негематопоэтических эффектов, а экспрессия его рецепторов не является специфичной для клеток эритроидного ряда. Открытие в 2004 г. механизмов реализации цитопротекции эритропоэтина посредством гетеродимерного рецепторного комплекса EPOR/CD131 привело к возможности поиска и изучения молекул, опосредующих цитопротективную активность через эритропоэтиновые рецепторы и не влияющих на эритропоэз [1, 2].

Одним из средств, заявленных в качестве селективного миметика гетеродимера EPOR/CD131 является PRK-002 – пептид на основе эритропоэтина, аминокислотная последовательность которого имитирует пара- и аутокринную активность базисной макромолекулы, не влияя на эритропоэз.

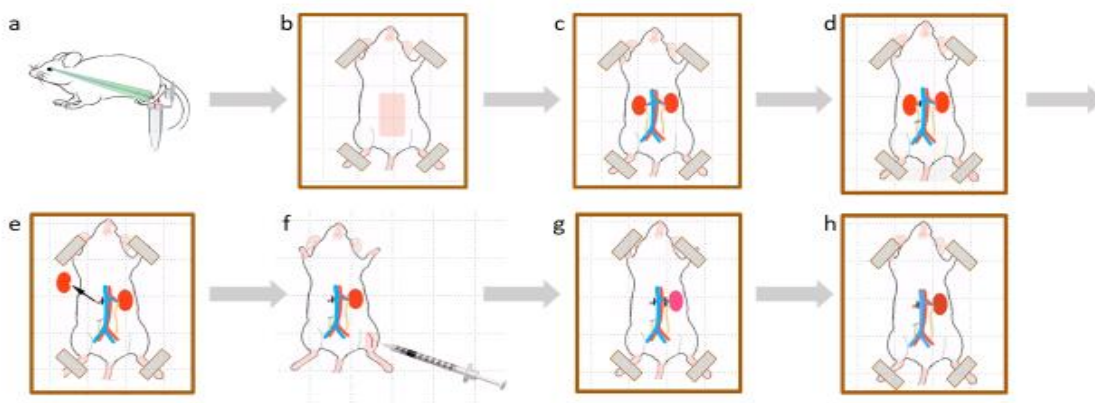
**Цель:** Оценка наличия нефропротективных свойств PRK-002 и определение оптимальных доз для исследуемого и референсного препаратов.

**Материалы и методы исследования.** PRK-002 был взят в дозах 25 мкг/кг, 50 мкг/кг, 100 мкг/кг. Референсным препаратом являлся С-DEPO в дозе 50 мкг/кг и 100 мкг/кг.

В исследование было включено 36 самцов мышей линии CD-1. Перед началом исследования животные были промаркированы и рассажены в 6 индивидуально-вентилируемых клеток по 6 мышей в каждой. Вариация массы внутри каждой клетки не превышала 2 г. При этом в каждой клетке присутствовало по одному животному из каждой группы. Мышей оперировали в случайном порядке. Наркотизировали внутривентральным введением золетила (50 мг/кг) и ксилазина (20 мг/кг).

Сразу после введения наркоза забиралась кровь (контрольные значения уровня креатинина) из ретроорбитального синуса в количестве 150 мкл (Рисунок 1а).

Мышь фиксировалась клейкой лентой к операционной доске (Рисунок 1б). Выполнение хирургических манипуляций выполняли под препаративным микроскопом. Далее проводили срединную послонную лапаротомию. Это открывало доступ сразу к обоим почкам (Рисунок 1с).



**Рисунок 1.** Схема проведения операции.

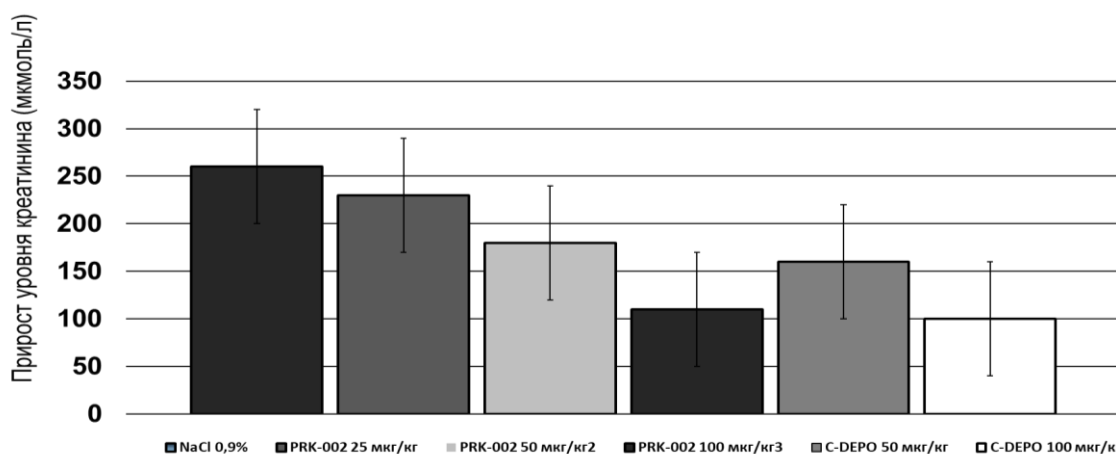
На правый мочеточник, почечную артерию и вену накладывали лигатуры и почку резецировали (Рисунок 1d и Рисунок 1e). После в бедренную вену вводился препарат (Рисунок 1f).

Далее на левую почечную артерию и вену накладывали клипсу на 30 минут (Рисунок 1g). Успешную ишемию подтверждали постепенным равномерным потемнением почки (Рисунок 1h).

На следующий день у животных через 24 часа брали кровь из ретроорбитального синуса для определения уровня креатинина в плазме.

**Результаты:** Прирост уровня креатинина в сыворотке крови через 24 часа показан на рисунке 2. Исходные значения креатинина варьировали от 25 до 50 мкмоль/л.

Ишемическая реперфузионная травма является распространенным видом для многих органов, включая почку, сердце и мозг. Экспериментальные модели, которые точно воспроизводят данную патологию, имеют решающее значение для изучения и разработки новых терапевтических агентов [3,4]. Одними из перспективных фармакологических препаратов в терапии синдрома ишемии-реперфузии являются эритропоэтин и его производные с их значительной цитопротекторной активностью [5].



**Рисунок 2.** Результаты определения прироста уровня креатинина в сыворотке крови через 24 часа.

В данном эксперименте мы воспроизвели ишемическое реперфузионное повреждение почек и показали, что 11-аминокислотный пептид PRK-002, как и C-DEPO, обладает нефропротекторной активностью, но только при введении в больших дозах. Если брать эквимолярные дозы данных препаратов, то эффект недостаточно сильный, что

может быть связано с коротким периодом его полувыведения. По данным С. Zhang период полувыведения Helix B Surface Peptide (новый пептид, полученный из неэритропоэтической спирали эритропоэтина) составляет 2 минуты [6].

В соответствии с современными стандартами поиска и изучения инновационных молекул [7,8,9,10] препарат PRK-002 может быть рекомендован для дальнейшего *in vitro* и *in vivo* изучения.

#### **Выводы:**

1. PRK-002 обладает нефропротективной активностью.
2. PRK-002 в дозе 100 мкг/кг эффективнее, чем препарат сравнения С-DEPO в дозе 50 мкг/кг.

#### **Список литературы**

1. Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common beta-subunit heteroreceptor / M. Brines, G. Grasso, F. Fiordaliso, A. Sfacteria, P. Ghezzi, M. Fratelli, R. Latini, Q.W. Xie, J. Smart, C.J. Su-Rick, E. Pobre, D. Diaz, D. Gomez, C. Hand, T. Coleman, A. Cerami // *Proc Natl Acad Sci U S A.* –2004. – Vol.101, №41. P. 14907-12. doi: 10.1073/pnas.0406491101.
2. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / A.S. Shabelnikova // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – Т. 2, №2. – С. 67-90. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-67-90.
3. Renal Ischaemia Reperfusion Injury: A Mouse Model of Injury and Regeneration / Emily E. Hesketh, Alicja Czopek, Michael Clay, Gary Borthwick, David Ferenbach, David Kluth, Jeremy Hughes // *J Vis Exp.* – 2014. – Vol. 88. – P. 51816. doi: 10.1038/s41598-018-33028-3.
4. Renoprotection and Mechanisms of Erythropoietin and Its Derivatives Helix B Surface Peptide in Kidney Injuries / Y. Zhang, W. Chen, Y. Wu, B. Yang // *Curr Protein Pept Sci.* – 2017. – Vol. 18, №12. – P. 1183-1190. doi: 10.2174/1389203717666160909144436.
5. Hypoxia-inducible factor: Basic biology and involvement in cardiovascular pathology / V.A. Soldatova, A.N. Demidenko, V.O. Soldatov, A.V. Deikin, O.Yu. Bushueva, O.A. Puchenkova // *Asian Journal of Pharmaceutics* –2018. – Vol. 12, №4. P 1173-78. doi: <http://www.asiapharmaceutics.inf>.
6. From Erythropoietin to Its Peptide Derivatives: Smaller but Stronger / C. Zhang, C. Yang, T. Zhu // *Curr Protein Pept Sci.* –2017. – Vol.18, №12. P. 1191-1194. doi: 10.2174/1389203717666160909130006.
7. Imidazoline receptors agonists: Possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresyphkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // *Research Results in Pharmacology.* – 2018. – Т. 4, №2. – С. 11–18. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.27221.
8. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // *Research Results in Pharmacology.* – 2018. – Т. 4, №2. – С. 1-10. doi: <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>.
9. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.
10. Correction of Retinal Angiopathy of Hypertensive Type by Minoxidil, Sildenafil in Experiment / A.A. Peresyphkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // *Research*

## **МИКРОПЕЙЗАЖ У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ В УРОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ БОЛЬНИЦЫ Г. БЕЛГОРОДА В 2018 Г.**

*Степенко Ю.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Заболеваемость МКБ в России составляет около 38,2% всей урологической патологии [1, 2]. Примерно в 4 из 5 случаев данное заболевание сопровождается развитием хронического пиелонефрита, наиболее часто встречаемыми возбудителями которого являются бактерии семейства Enterobacteriaceae, а именно, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*

Быстрый рост резистентности возбудителей к используемым антибактериальным препаратам обуславливает необходимость изучения локальной чувствительности выделяемых возбудителей к антибактериальным средствам [3-12], разработки современных методов диагностики и лечения с определением степени активности воспаления [13-15], поиска комплексных подходов к лечению [16-18].

**Цель исследования.** Изучение структуры возбудителей калькулезного пиелонефрита и чувствительности к антибиотикам у пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении урологии ОГБУЗ «Городская больница №2 г. Белгорода» в 2018 г.

**Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование 56 историй болезни пациентов мужского (42,2%) и женского (57,8%) пола старше 18 лет с диагнозом «калькулезный пиелонефрит», с выделением возбудителя в диагностически значимом титре за 2018 г. Стандартное клиническое обследование состояло из бактериологического исследования мочи и ультразвукового исследования почек. Клиническим материалом для исследования являлась средняя порция утренней мочи.

Проводилась идентификация штаммов микроорганизмов, выделенных по результатам исследования мочи больных калькулезным пиелонефритом. Чувствительность микроорганизмов определялась диско-диффузионным методом. Результаты оценивали согласно критериям EUCAST. Расчеты были проведены на базе прикладного пакета статистических программ «Statistica 12.0».

**Результаты исследования.** В ходе исследования было проанализировано 56 историй болезни пациентов. При изучении чувствительности к антибактериальным средствам штаммов *E. coli* зарегистрирована высокая активность амикацина которая составила 96,2% чувствительных штаммов. Фторхинолоны были менее активны, чувствительность к норфлоксацину отмечена в 73,1 % случаев. Чувствительность выделенных штаммов к амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму и цефепиму зарегистрирована в 30,8%, 38,5% и 38,5% случаев соответственно.

Выделенные штаммы *Klebsiella spp.* были наиболее чувствительны к амикацину и карбапенемам. Выявлена активность данных антибактериальных средств в 8,0% случаев и в 100% случаев соответственно. Чувствительность к амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму и цефепиму составила 21,7% случаев, 26,0% случаев, 34,8% случаев соответственно. Активность фторхинолонов (норфлоксацин) составила 65,2%

чувствительных штаммов. Низкий уровень резистентности показали выделенные штаммы *Enterococcus* spp. Все выделенные штаммы чувствительны к ампициллину.

**Выводы.** Основными возбудителями пиелонефрита у пациентов урологического отделения ОГБУЗ «Городская больница №2 г. Белгорода» являются представители семейства *Enterobacteriaceae*: *Escherichia coli* в 46,4% случаях, *Klebsiella* spp. 41,1%. При анализе чувствительности выделенных штаммов *E.coli*, *Klebsiella* spp. зарегистрирована высокая чувствительность к амикацину и карбапенемам.

#### Список литературы

1. Урология. / Учебник под редакцией академика РАМН Н.А. Лопаткина. / Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2013г. – С. 398.
2. Практическая урология. / Руководство для врачей. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев. / Москва, «Медфорум», 2012г. – С. 127.
3. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) / И.С. Палагин, М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, №4. – С. 280-302.
4. Approaches to antibiotic therapy in patients with calculous pyelonephritis, undergoing in-patient treatment in the department of urology / N.G. Filippenko, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, S.A. Batishchev, T.I. Kulchenkova, V.P. Lihodedova, J.S. Urojevskaya // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1 – С. 73-78. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-73-78
5. The choice of antimicrobial therapy among physicians in the treatment of gestational pyelonephritis / N.A. Chuhareva, R.A. Bontsevich, K.V. Shchurovskaya, D.S. Denisova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №3. – С. 46-50. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-46-50
6. Analysis of structure and antimicrobial resistance pathogens in patients with acute necrotizing pancreatitis / T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, J.S. Urojevskaya [et al.] // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Т. 8, №3 – С. 15170-15174.
7. Подходы к выбору стартовой антибактериальной терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы, находящихся на лечении в белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа / Т.Н. Малородова, Т.Г. Покровская, А.А. Смирнов, Ж.С. Урожевская, Т.И. Кульченкова, В.П. Лиходедова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. №5. – С. 106-112.
8. Assessment of senior medical students in the field of COPD (ASCO PROJECT) / Bontsevich R., Shchurovskaya K., Pokrovskaya T., Goncharova N., Barysheva V., Ketova G., Ponomareva A., Luchinina E. // Respirology. – 2015. – Т. 20. – С. 53.
9. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *A. baumannii*, выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями в области хирургического вмешательства / Т.А. Перцева, Е.Е. Богацкая, Р.А. Бонцевич, Е.В. Братусь // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7. № 2. – С. 48.
10. Analysis of dynamics of antibiotic resistance of pathogens in patients with diabetic foot syndrome undergoing in-patient treatment / Batishcheva, G.A., Malorodova, T.N., Pokrovskaya, T.G., Kazakova, E.E., Urozhevskaya, Z.N., Zhernakova, N.I., Osipova, O.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 46-51. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-46-51
11. Malorodova, T.N., Pokrovskaya, T.G., Kazakova, E.E., Urozhevskaya, Z.N. Diabetic foot syndrome: importance of microbiological monitoring and antimicrobial penetration of chemotherapeutic agents into the soft tissue lower limb in determining the treatment (2016)

Research result: pharmacology and clinical pharmacology, 2(2): 91-98. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-91-98

12. Pancreatogenic infections: importance of microbiological monitoring and penetration of antimicrobial chemotherapeutic agents into the pancreas when defining therapeutic approach / O.V. Filippova , T.N. Malorodova , T.G. Pokrovskaya , Y.I. Afanasiev // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – Т.1, №4. – С. 58-62. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-69-72

13. Противовоспалительные эффекты дистантного ишемического preconditionирования в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, В.И. Кочкаров, А.Е. Королев, Л.В. Корокина, Б.В. Трифонов, О.В. Харитонов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011. № 4-2 (99). С. 49-53.

14. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / Ragulina, V.A., Kostina, D.A., Dovgan, A.P., Burda, Y.E., Nadezhdin, S.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 114-124. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.

15. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators / Shahmardanova, S.A., Gulevskaya, O.N., Galenko-Yaroshevsky, P.A., Kolesnichenko, P.D. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №4. – С. 95-102. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-95-102.

16. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном preconditionировании / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.Е. Королев, В.И. Кочкаров, Т.А. Романова, И.А. Татаренкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22-2 (93). – С. 15-18.

17. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / Ivliitskaya, I.L., Korokin, M.V., Loktionov, A.L. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 25-35. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-25-35

18. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / Buzov A.A., Kulikov A.L., Avtina T.V., Pokrovskii M.V., Osipova O.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т.2, №1. – С. 52-57.

19. A new group of compounds derived from 4-, 5-, 6- and 7-aminoindoles with antimicrobial activity / Stepanenko IS, Yamashkin SA, Kostina YA, Batarshcheva AA, Mironov MA // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №3. – С. 17-26. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.29905

## **ОЦЕНКА ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРЕПАРАТОВ ЭКСЕНАТИДА И ВИЛДАГЛИПТИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Тарасова А.П.<sup>1</sup>, Покровский М.В.<sup>1</sup>, Автина Т.В.<sup>1</sup>, Котельникова А.С.<sup>1</sup>, Дудинских А.Ю.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В современном представлении ишемически/реперфузионные повреждения тканей являются, ведущей причиной большинство критических ситуаций, которые так или иначе, связаны с ишемией: повреждения в виде инфаркта миокарда,



инсульта, трансплантации органов, шока различной этиологии и др. [1-6]. Возобновление кровотока, возникающее после ишемии, парадоксально вызывает глубокие повреждения тканей, с потерей жизнеспособности клеток неся в себе целый ряд опасностей, которые могут являться настолько серьезными, что приводят к гибели клеток. Известны свойства ряда производных способных проявлять кардиопротекторную активность [7-16].

Инкретиномиметики сравнительно новая группа препаратов вызвала в последние годы повышенный интерес в связи с продемонстрированным в экспериментальных и клинических работах положительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, эндотелий [17-19].

Исследования кардиоваскулярных эффектов агонистов глюкогонподобного пептида (ГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидазы -4 (ДПП-4) многочисленны, однако актуальным остаются вопросы влияния инкретиномиметиков на выживаемость изолированного кожного лоскута на питающей ножке.

**Цель исследования.** Изучить влияние эксенатида и вилдаглиптина на выживаемость изолированного кожного лоскута на питающей ножке.

**Материалы и методы исследования.** Моделирование кожного лоскута на питающей ножке проводили на вторые сутки эксперимента. После наркотизации в асептических условиях выкраивали кожный лоскут: основание - 1 см, длина - 4 см, изолировали в полиэтиленовый пакет, края кожи ушивали узловыми швами (капрон 3/0). На 3, 7 и 10 сутки эксперимента проводили оценку выживаемости кожного лоскута, планиметрически, измеряя площадь выжившей ткани. В дальнейшем рассчитывали показатель выживаемости (отношение площади выжившей ткани к изначальной площади лоскута  $\times 100\%$ ).

Для исследования цитопротекторного эффекта инкретиномиметиков эксенатида (10 мкг/кг/сутки) и вилдаглиптина (0,2 мг/кг/сутки) на модели изолированного кожного лоскута на питающей ножке все экспериментальные животные были разделены на четыре группы.

В контрольной группе, крысы лечения не получали. В 3-х остальных группах экспериментальным крысам подкожно в течение 9 суток после операции вводили подкожно эксенатид (10 мкг/кг/сутки), внутривенно вилдаглиптин (0,2 мг/кг/сутки) и как препарат референс пентоксифиллин внутривенно в дозе 100 мг/кг/сутки за 2 часа до эксперимента.

Площади выжившей ткани оценивали на 3, 7 и 10 сутки.

**Результаты исследования.** В контрольной группе площадь выжившей ткани лоскута на пятые сутки составила  $1,62 \pm 0,02 \text{ см}^2$ , что составляет 41 % от первоначальной площади  $4 \text{ см}^2$ .

Введение эксенатида (10 мкг/кг/сутки) привело к увеличению площади выжившей ткани лоскута до  $2,68 \pm 0,03 \text{ см}^2$ , вилдаглиптина (0,2 мг/кг/сутки) до  $2,41 \pm 0,09 \text{ см}^2$ . Площади выжившей ткани лоскута у пентоксифиллина (100 мг/кг/сутки) составила  $1,81 \pm 0,07 \text{ см}^2$ , что в 1,1 больше чем в группе контроля, но меньше чем у эксенатида и вилдаглиптина.

При моделировании кожного лоскута на питающей ножке оба изучаемых инкретиномиметика способствовали достоверной коррекции увеличения площади выжившей ткани по сравнению с контрольной группой на 3, 7 и 10 сутки таблица 1.

Таким образом, лучший результат показал вилдаглиптин (0,2 мг/кг/сутки), который позволяет достоверно увеличить выживаемость кожного лоскута по сравнению с группой контроля.

**Таблица 1.** Показатели выживаемости кожного лоскута при применении эксенатида, вилдаглиптин и пентоксифиллина в %, ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

Препараты и их дозировки	Площадь некроза КЛ, %		
	3 сутки	7 сутки	10 сутки
Физ. р-р (контроль)	30,98±3,2	65,76±2,4	84,55±3,3
Эксенатид (10 мкг/кг)	27,37±3,1*	52,9±4,4*	61,8±3,5*
Вилдаглиптин (0,2 мг/кг)	24,1±2,8*	44,3±3,1*	59,1±2,4*
Пентоксифиллин (100 мг/кг)	36,9±1,9*	39,5±3,8*	67,8±2,4*

**Примечание.** \* -  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой.

**Выводы.** Полученные в ходе работы данные свидетельствуют о протекторном действии инкретинов эксенатида 10 мкг/кг и вилдаглиптина 0,2 мг/кг при моделировании кожного лоскута на питающей ножке, что сопровождается уменьшением выраженности ишемических повреждений тканей.

### Список литературы

1. Изучение противоишемической активности в ряду производных 3-(2, 2, 2-триметилгидразиний) пропионата при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.В. Харитоновна, Г.Н. Клочкова, С.Я.Скачилова, О.Г. Кесарев, К.А. Беляев, А.В. Хаванский // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 22-2 (117). – С. 5-8.

2. Фармакологическое прекондиционирование 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионатом, новые пути реализации его противоишемических эффектов / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, К.А. Беляев, К.В. Хаванский // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22-3 (141). – С. 98-102.

3. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardio-protective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Korokin // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 95-100. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-95-100

4. Малородова, Т.Н. Сравнительная оценка эффективности безафибрата и метформина у больных ИБС и нарушенной толерантностью к глюкозе / Т.Н. Малородова // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 11. – С. 25.

5. The choice of antimicrobial therapy among physicians in the treatment of gestational pyelonephritis /N.A. Chuhareva, R.A. Bontsevich, K.V. Shchurovskaya, D.S. Denisova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, №3. – С. 46-50.

6. The successful clinical case of a severe arterial hypertension management during preconception and pregnancy /R.A. Bontsevich, O.V. Severinova, N.A. Chukhareva, T.S. Filinichenko, A.A. GavriloVA// Indo Am. J. P. Sci. – 2018. – Т. 5, №10. С. 10396-10400. doi.org/10.5281/zenodo.1467395

7. Фармакологическое прекондиционирование 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионатом, новые пути реализации его противоишемических эффектов / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, К.А. Беляев, К.В. Хаванский // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22-3 (141). – С. 98-102.

8. Изучение механизмов кардиопротективного эффекта 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, М.В. Корокин, О.С. Гудырев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1 (156). – С. 24-26.

9. Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты при доxorубин-индуцированной кардиомиопатии / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.П. Довгань, П.Д. Колесниченко, А.С. Тимохина, А.С. Котельникова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, №1. – С. 90-96. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-90-96
10. Покровский, М.В. 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионат: роль АТФ-зависимых калиевых каналов в реализации кардиопротективных эффектов / М.В. Покровский, Л.М. Даниленко, И.А. Татаренкова / Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 35-38.
11. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекодиционировании / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.Е. Королев, В.И. Кочкаров, Т.А. Романова, И.А. Татаренкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22-2 (93). – С. 15-18.
12. Derivatives of 5-hydroxynicotinic acid: new compounds with cardioprotective action / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, O.G. Kesarev, L.N. Sernov // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. S640-S646. doi: <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v11i03.1472>
13. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, Л.М. Даниленко, И.В. Цыбульский, В.Ю. Цепелев // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2009. – № 4. – С. 11-19.
14. Изучение эндотелиопротективного и коронарного действия производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, Л.В. Корокина Л.В., В.Ю. Цепелев, Л.М. Даниленко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 4 (109). – С. 104-108.
15. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / K. Reznikov, N. Gorbunova, P. Kolesnichenko, A. Tverskoy, D. Kostina, D. Bashkatova, V. Nikitina // Research Results in Pharmacology. – 2017. – 3(1) – С. 125-136. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136
16. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / Danilenko L.M., Skachilova S.Ya., Nadezhdin S.V., Timokhina A.S., Shcheblykina O.V., Kotelnikova A.S. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 125-132. doi 10.3897/rrpharmacology.4.28414
17. Evaluation of cardioprotective effects of the incretinmimetics exenatide and vildagliptin in the experiment / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, I.A. Tatarenkova, A.V. Khavansky, A.S. Timokhina, A.P. Dovgan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 57-63. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57-63
18. Tarasova, A.P., Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues / A.P. Tarasova., L.M. Danilenko., L.N. Sernov // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. 2017. Т. 3. № 4. С. 132-150.
19. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. doi 10.3897/rrpharmacology.4.25530

# ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

*Тимохина А.С.<sup>1</sup>, Котельникова А.С.<sup>1</sup>, Даниленко Л.М.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Сердечно-сосудистые заболевания по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) являются одной из ведущих причин смертности среди населения развитых стран мира. Основными заболеваниями, определяющими высокий уровень смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний, являются ишемическая болезнь сердца, и цереброваскулярные болезни, доля которых в структуре смертности составляет 49,3 и 35,3% соответственно [10]. Среднестатистические показатели смертности от болезней системы кровообращения в России превышают аналогичные показатели в экономически развитых странах в 2-3 и более раза. В эту группу входит множество болезней, но на долю трех из них – ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда, артериальной гипертензии и цереброваскулярных болезней, включая инсульт – приходится около 80% летальных исходов [9, 19].

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний по данным ВОЗ 31% от всех глобальных случаев смерти в мире. По прогнозам ВОЗ, в 2030 году от болезней сердца и инсульта умрет около 23,6 миллионов человек, что на 6,3 млн больше, чем в 2008 году [2, 17].

Поиск инновационных соединений является важной задачей фармакологии. При этом, их изучение должно проводиться на определенных фармакологических мишенях [6, 12]. Современных фармакологов и клиницистов интересуют соединения гетероароматических фенолов, одно из них это группа производных 3-оксипиридина, которая выступает в качестве перспективных лекарственных средств, эффективно оказывающих влияние на процессы окисления и перооксидации [20].

В последние годы установлено, что производные 3-оксипиридина обладают кардиопротекторными свойствами [4]. В комплексной терапии различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) предлагается использовать Мексидол, так как он ускоряет стабилизацию стенокардии, улучшает клиническое течение инфаркта миокарда [8], уменьшает содержание в крови липопротеидов, повышает антиангинальную эффективность нитратов, но не влияет на эффективность антагонистов кальция и  $\beta$ -блокаторов [1, 15].

**Цель исследования** – провести поиск веществ, оказывающих кардиопротекторное действие среди новых производных оксипиридинового ряда.

**Материалы и методы исследования.** Опыты производились на 168 неинбредных самцах крыс линии «Wistar» массой 200-260г. Для данного исследования подбирались особи, прошедшие режим карантина. Все особи наблюдались с соблюдением правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований на территории РФ. Исследуемые самцы крыс содержались в необходимых условиях, отвечающих санитарным правилам (№ 1045-73), утвержденным МЗ СССР 06.04.73 г. по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) и ГОСТ Р 53534-2009 [13].

Моделирование доксорубициновой кардиомиопатии проводили путем внутрибрюшинного введения доксорубицина в кумулятивной дозе 20 мг/кг, однократно, в течение двух суток [14]. За 2-е суток до моделирования патологии животным так же внутрибрюшинно вводилась исследуемая субстанция ЛХТ 05-16 (87,6 мг/кг), затем через

каждые 24 часа повторяли введение исследуемого соединения. Затем через 48 часов у животных, находящихся под золетилловым наркозом (30 мг/кг), извлекали сердца и помещали в «ледяной» раствор Кребса-Хензеляйта, температура которого составляла 2–4 °С [3, 21]. Сократительную функцию сердца регистрировали с помощью введенного в полость левого желудочка латексного баллончика, который соединен с датчиком давления, встроенного в аппарат для физиологических исследований MP150 компании «BiopacSystems, Inc» (California, USA) и оригинальной прикладной программы AcqKnowledge компании «BiopacSystems, Inc» (California, USA) [7, 11]. Для определения динамики диастолического напряжения сердца использовали прием, при котором сердце подвергалось стимуляции электрическими импульсами с помощью прибора STM 200-1 компании «BiopacSystems, Inc» (California, USA) в течение 15 сек, что приводило к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) до 480 уд. /мин. В качестве дополнительного критерия оценки кардиопротекторного действия фармакологических веществ использовали коэффициент диастолической дисфункции  $S_{\text{DTT}}$ , отражающий дефект диастолы – площади под кривым подъемом конечно-диастолического давления [5, 15].

Маркеры биохимического повреждения КФК-МВ, ЛДГ и уровень первичных продуктов перекисного окисления липидов МДА, ДК у исследуемых субстанций оценивали общепринятыми методами [6,18]. Измерение диаметра кардиомиоцитов проводили через 14 дней от начала эксперимента [17].

**Результаты исследования.** Модель исследования построена на сравнении контрольной группы с моделированной доксорубициновой кардиомиопатией (20 мг/кг за 2-е суток до эксперимента) с интактной группой (без формирования кардиомиопатии) и опытной группы, с применением ЛХТ 05-16 – с контрольной.

Для удобства подсчёта был выведен коэффициент диастолической дисфункции ( $S_{\text{DTT}}$ ), рассчитанный исходя из площади под кривой подъема конечно-диастолического давления в момент 15-ти секундной электростимуляции. На данный коэффициент подана заявка на патент (на момент публикации получен приоритет) коллективом работников ЦДКИ НИУ БелГУ и кафедрой фармакологии и клинической фармакологии НИУ БелГУ, в том числе и автором данной работы.

При изучении кардиопротекторного эффекта на доксорубициновой модели кардиомиопатии ЛХТ 05-16 (50 мг/кг) достоверно не снижала коэффициент диастолической дисфункции  $S_{\text{DTT}}$  и значения оставались в пределах  $7,9 \pm 1,1$  усл. ед., что только в 1,1 раза меньше, чем в контроле  $8,3 \pm 1,3$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ) (Таблица 3.1)

Уровень маркеров повреждения КФК-МВ и ЛДГ и продуктов ПОЛ – МДА и ДК, а также диаметр кардиомиоцитов не снижались, что свидетельствует об отсутствии кардиопротекторного действия изучаемой субстанции на модели доксорубициновой кардиомиопатии [14].

Исходя из выше представленных данных, можно сделать следующий вывод, что изучаемое соединение ЛХТ 05-16 не предотвращает и не корригирует развитие токсической кардиомиопатии в отличие от препарата-референса Мексидола, оказывающего ярко выраженное противоишемическое действие.

**Выводы.** Соединение ЛХТ 05-16 (50мг/кг) не проявило кардиопротекторного действия на модели доксорубициновой кардиомиопатии, так как данное соединение не снижало значение коэффициента диастолической дисфункции –  $S_{\text{DTT}}$ , не оказывая корректирующего действия при данной патологии сердца. Результаты биохимических показателей и значений морфометрии на модели доксорубициновой кардиомиопатии, так же свидетельствуют об отсутствии кардиопротекторного действия изучаемой субстанции, так как показатели изучаемой группы животных, которые подвергались коррекции ЛХТ

05-16 достоверно не отличались от показателей контрольной группы животных, которым вводился доксорубин (20мг/кг).

**Таблица 1.** Влияние производного 3-оксипиридина, ЛХТ 05-16, на функциональные показатели на фоне доксорубициновой (20мг/кг однократно каждые сутки) кардиомиопатии ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ) [16].

Экспериментальная группа	StITТ (усл. ед.)	КФК-МВ (МЕ/л)	ЛДГ (МЕ/л)	МДА (нмоль/г ткани)	ДК(ΔЕ 232/г ткани)	Диаметр кардиомиоцитов, (мкм)
Интактные животные	1,4±0,1 *	98,0±6,8*	263,0±24,9*	1,8±0,1*	0,42±0,01*	8,1±1,2*
Доксорубин (20 мг/кг) (ДОХ) контроль	8,3±1,3* *	740,0±66,6* *	1583,0±87,3* *	3,3±0,2* *	0,56±0,03**	17,3±1,8* *
ДОХ + ЛХТ-05-16 (50 мг/кг)	7,9±1,1*	722,0±100,9 *	1435,0±22,3*	3,1±42,0 *	0,53±0,02*	16,8±0,8*
ДОХ + Мексидол (87,6 мг/кг)	6,5±0,6*	528,4±27,2*	843,8±69,7*	2,9±0,3*	0,53±0,02*	13,0±1,7*

**Примечание:** StITТ – коэффициент диастолической дисфункции, КФК-МВ – креатинфосфокиназа, ЛДГ – лактатдигидрогеназа, МДА – малоновый диальдегид, ДК – диеновые конъюгаты, ДОХ – доксорубин; \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных.

### Список литературы

1. Арзамасцева, Н. Е. Окислительный стресс при хронической сердечной недостаточности и сахарном диабете 2-го типа / Н. Е. Арзамасцева, В. З. Ланкин, № 3 (23), 2012. – Медицинские науки. Теоретическая медицина 23 Г. Г. Коновалова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – Т. 143, № 2. – 2007. – С. 166–169.
2. Беленков, Ю. Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев. – М. : Медиа Медика, 2000. – 266 с.
3. Бокерия, Л. А. Природа и клиническое значение «новых ишемических синдромов»: ишемическое прекондиционирование, фармакологическое прекондиционирование, кардиоцитопротекция средствами для анестезии, «оглушенный» миокард, гибернированный миокард [Текст] / Л. А. Бокерия, И. Н. Чичерин. – Москва : НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2007. – 300 с. : ил., табл.
4. Джанашия, П. Х. Эффективность и механизмы антиокислительного действия стандартной терапии и рефрактерина при лечении хронической сердечной недостаточности у пожилых больных постинфарктным кардиосклерозом / П. Х. Джанашия, О. В. Владыцкая, Н. В. Салибегашвили // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – Т. 138, № 10. – 2004. – С. 463–465.
5. Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.П. Довгань, П.Д. Колесниченко, А.С. Тимохина, А.С. Котельникова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, №1. – С. 90-96.

6. Лисицкая, К.В. Цитопротективный и антиоксидантный эффекты препарата "мексидол-вет" на культивируемых клетках человека и собаки (доклинические исследования). / К.В. Лисицкая // Российский ветеринарный журнал. – Т.6, №34. – 2016. – С. 18-22.
7. Danilenko L.M. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate: new concept of realization of cardioprotective effect / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Vol. 5 №6. – P. 1419-1422.
8. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86.
9. Danilenko L.M. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / L.M. Danilenko, S.Ya. Skachilova, S.V. Nadezhdin, A.S. Timokhina, O.V. Shcheblykina, A.S. Kotelnikova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 125–131.
10. Derivatives of 5-hydroxynicotinic acid: new compounds with cardioprotective action / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, O.G. Kesarev, L.N. Sernov // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Т. 11, №3. – С. S640-S646.
11. Kesarev O. G. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O. G. Kesarev, L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A. S. Timokhina, A. V. Khovanskii // Research Results in Pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – С. 3 – 9.
12. Kochkarov V.I. Endothelium-protective action of thioctic acid and rosuvastatin combination at concomitant hypoestrogen and L- Name-induced deficit of nitric oxide / V.I. Kochkarov, O.V. Molchanova, M.V. Pokrovskii et al. // Research Journal of Pharmaceutical // Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Vol. 5 №5. – P. 1054-1057.
13. Korokin M.V., Pashin E.N., Bobrakov K.E., Pokrovskiy M.V., Ragulina A.V., Danilenko L.M., et al. Studying endothelioprotection and coronary action of derivatives 3-оксипиридин // Kuban Research Medical Bulletin. – 2009. – №4. – P. 104-108.
14. Kurian, G. A. The role of oxidative stress in myocardial ischemia and reperfusion injury and remodeling: revisited [Electronic resource] / G. A. Kurian, R. Rajagopal, S. Vedantham [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. – 2016. – Vol. 2016. – Art. 1656450.
15. Menger, M. D. Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of «no reflow» [Text] / M. D. Menger, D. Steiner, K. Messmer // Am. J. Physiol. – 1992. – Vol. 263, № 6, pt. 2. – P. H1892-H1900.
16. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / L.M. Danilenko, S.Ya. Skachilova, A. S. Timokhina [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 125-131.
17. Roche, E. Role of oxidative stress in gene expression: myocardial and cerebral ischemia, cancer and other diseases [Text] / E. Roche, D. Romero-Alvira // Med. Clin. – 1995. – Vol. 104, № 12. – P. 468-476.
18. Simulation of total brain ischemia in rats [Text] / O.V. Martynova, V.V. Gureev, M.V. Pokrovskiy [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – Т. 1, № 4 (6). – С. 69-74.
19. Štěrba, M. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection / M Štěrba, O Popelová, A Vávrová et al. Antioxid Redox Signal. – 2013 – Vol.18№8 – P. 899-929.

20. Tarasova A.P. Evaluation of cardioprotective effects of the incretinmimetic exenatide and vildagliptin in the experiment / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, I. A. Tatarenkova, A.V. Khavansky, A.S. Timokhina, A.P. Dovgan // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2017. – Vol. 3 №2. – P.57-63.

21. Yakusheva, E.N. An effect of mexidol on the expression of the transcription factor Nrf2 in the rat cerebral cortex in ischemia / Yakusheva EN, Mylnikov PY, Chernykh IV et al. // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. – 2018 – Vol.118№5 – P. 64-68.

## ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ОКСИПИРИДИНА В КОРРЕКЦИИ ТОКСИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДОКСОРУБИЦИНОМ

Тимохина А.С.<sup>1</sup>, Тарасова А.П.<sup>1</sup>, Дудинских А.Ю.<sup>1</sup>, Даниленко А.П.<sup>1</sup>, Котельникова А.С.<sup>1</sup>, Хаванский А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Доксорубин является наиболее востребованным в онкологии антрациклиновым антибиотиком [1]. Для него характерно кардиотоксическое действие, которое приводит, в конечном итоге, к дилатационной кардиомиопатии и смерти [2].

Из-за большой фармакологической значимости антрациклиновых соединений в фармакотерапии онкологических заболеваний существенное значение имеет поиск действенных способов предотвращения или ослабления их кардиотоксичности [3-5]. Одним из ярких представителей производных 3-оксипиридина является широко используемый отечественный препарат Мексидол. У него доказаны различные спектры фармакологической активности, в том числе антигипоксическая, противоишемическая, эндотелиопротекторная, мембраностабилизирующая и антиоксидантная [6-9]. Изучена возможность Мексидола как средства профилактики поражения кардиомиоцитов при доксорубициновой-индуцированной кардиомиопатии.

Доклинические исследования на клеточном, молекулярном [10], органном [11-13], системном и организменном уровнях [14-17], включая специфическую активность [18-27] и токсические исследования в совокупности с исследованиями биоэквивалентности, терапевтической эквивалентности и эффективности [28] являются неотъемлемой частью исследования инновационных препаратов.

Известные свойства производных 3-оксипиридина влиять на ряд клеточных мишеней, подтверждают целесообразность проведения направленного поиска кардиопротекторов среди соединений данного класса с последующим экспериментальным изучением их фармакологического потенциала.

**Цель исследования.** Изучить кардиопротекторные эффекты производного 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата – СТК-734.

**Материалы и методы исследования.** Моделирование доксорубициновой кардиомиопатии проводили путем в/б введения доксорубина в кумулятивной дозе 20 мг/кг, однократно, в течение 2-х дней. Через 48 часов сердца извлекали у животных под золетиловым наркозом (30 мг/кг) и помещали в «ледяной» (2–4°C) раствор Кребса-Хензелята. Сократительную функцию сердца регистрировали с помощью введенного в полость левого желудочка латексного баллончика, соединенного с датчиком давления, встроенного в аппарат для физиологических исследований MP150 компании «BiopacSystems, Inc» (California, USA) и оригинальной прикладной программы AcqKnowledge компании «BiopacSystems, Inc» (California, USA). Для определения динамики диастолического напряжения сердца использовали прием увеличения частоты



до 480 уд. /мин, для чего сердце подвергалось стимуляции электрическими импульсами с помощью прибора STM 200-1 компании «BiopacSystems, Inc» (California, USA) в течение 15 секунд. В качестве дополнительного критерия оценки кардиопротекторного действия фармакологических средств использовали коэффициент  $S_{ITT}$ , отражающий дефект диастолы - площади под кривым подъемом конечно-диастолического давления.

Маркеры биохимического повреждения КФК-МВ, ЛДГ и уровень первичных продуктов перекисного окисления у субстанций-лидеров оценивали общепринятыми методами.

**Результаты исследования.** Согласно методике доксорубициновой кардиомиопатии определяли  $S_{ITT}$ .

Как видно из результатов исследования, все субстанции привели к достоверному снижению дефекта диастолы ССК-77 (35,4 мг/кг) до значений  $2,1 \pm 0,2$  усл.ед., ССК-497 (37,2 мг/кг) до значений  $3,3 \pm 0,1$  усл.ед. по сравнению с группой контроля –  $8,3 \pm 1,3$  усл.ед., что характеризует их кардиопротективное действие на доксорубициновой модели кардиомиопатии.

Сравнительная динамическая оценка параметров сократительной активности сердец исследуемых групп позволила установить, что максимальному повышению устойчивости сократительного аппарата сердечной мышцы способствовало применение субстанции ССК-77 (35, 4 мг/кг) и ССК 497 (37, 2 мг/кг), в 2,5 и 1,6 раза превосходящее препарат сравнения Мексидол (85,7 мг/кг), что убедительно демонстрирует их выраженный кардиопротекторный эффект на доксорубицин-индуцированной модели кардиомиопатии (рис. 5.1).

Кардиопротективный эффект производных подтверждался снижением уровней маркеров повреждения КФК-МВ, ЛДГ и продуктов ПОЛ – МДА и ДК, а также уменьшением диаметра кардиомиоцитов. Соединения-лидеры ССК-77 (35,4 мг/кг) и ССК-497 (37,2 мг/кг) снижали показатели КФК-МВ – в 3,9 и 3,4 раза, ЛДГ – в 2,6 и 2,4 раза, уровень МДА в 1,7 и 1,6 раза, ДК в 1,3 и 1,2 раза, диаметра кардиомиоцитов в 1,8 и 1,6 раза соответственно относительно группы контроля (таблица 1).

**Таблица 1.** Влияние производных 5 - гидроксиникотиновой кислоты ССК-77, ССК-497 на функциональные, биохимические и морфологические показатели на фоне доксорубициновой (20 мг/кг однократно каждые 24 часа) кардиомиопатии ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

Экспериментальная группа	$S_{ITT}$ (усл.ед)	КФК-МВ (МЕ/л)	ЛДГ (МЕ/л)	МДА нмоль/г ткани	ДК $\Delta E_{232}$ /г ткани
Интактные животные	$1,4 \pm 0,1$	$98,0 \pm 6,8$	$263,0 \pm 24,9$	$1,8 \pm 0,1$	$0,42 \pm 0,01$
Доксорубицин (ДОХ) контроль	$8,3 \pm 1,3^{**}$	$740,0 \pm 66,6^{**}$	$1583,0 \pm 187,3^{**}$	$3,3 \pm 0,2^{**}$	$0,56 \pm 0,05^{**}$
ДОХ +ССК-77 (35,4 мг/кг)	$2,1 \pm 0,2^*$	$185,5 \pm 19,5^*$	$588,7 \pm 25,8^*$	$2,0 \pm 0,1^*$	$0,43 \pm 0,02^*$
ДОХ +ССК-497 (37,2 мг/кг)	$3,3 \pm 0,3^*$	$217,1 \pm 13,5^*$	$642,0 \pm 44,6^*$	$2,1 \pm 0,2^*$	$0,47 \pm 0,03^*$
ДОХ +Мексидол (85,7 мг/кг)	$5,3 \pm 0,2^*$	$498,4 \pm 36,5^*$	$856,3 \pm 72,9^*$	$2,7 \pm 0,2^*$	$0,5 \pm 0,03^*$

**Примечания:**  $S_{ITT}$  - дефект диастолы, КФК-МВ - креатинфосфокиназа, ЛДГ - лактатдигидрогеназа, МДА - малоновый диальдегид, ДК - диеновые конъюгаты\* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных.

Таким образом, в исследованиях на животных с моделированием доксорубицином кардиомиопатии (20 мг/кг) были обнаружены кардиопротекторные свойства ССК-77 (35,4 мг/кг) и ССК-497 (37,2 мг/кг). Так, при проведении пробы с высокочастотной стимуляцией ССК-77 и ССК-497 значительно улучшают сократительную активность и функциональные резервы миокарда в 3,9 и 2,5 раза в сравнении с группой контроля соответственно, превосходя препарат референс Мексидол (85,7 мг/кг мг/кг).

**Выводы.** Полученные результаты дают возможность рекомендовать проведение дальнейших исследований соединений-лидеров из группы производных 5-гидроксиникотиновой кислоты ССК-77 (35,4 мг/кг) и ССК-497 (37,2 мг/кг) при токсических повреждениях, вызванных доксорубицином.

#### **Список литературы**

1. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron / T. Simunek, M. Stérba, O. Popelová, H. Kaiserová, M. Adamcová, M. Hroch, P. Hasková, P. Ponka, V. Gersl // *Pharmacol. Rep.* – 2009. – Т. 61, № 1. – С. 154-171.

2. Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity / Y.-W. Zhang, J. Shi, Y.-J. Li., W. Lei // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. – 2009. – Т. 57, № 6. – С. 435-445.

3. Evaluation of cardioprotective effects of the incretinmimetics exenatide and vildagliptin in the experiment / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, I.A. Tatarenkova, A.V. Khavansky, A.S. Timokhina, A.P. Dovgan // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 57-63. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57-63

4. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №1. – С. 81-86. doi 10.3897/rrpharmacology.4.25530

5. Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты при доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.П. Довгань, П.Д. Колесниченко, А.С. Тимохина, А.С. Котельникова // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – Т. 17, №1. – С. 90-96. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-90-96

6. Рагулина, В. А. Зависимость между антиоксидантным действием производных 3-гидроксипиридина и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции / В. А. Рагулина // *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. – 2012. – № 4 (123), вып. 17/1. – С. 212-215.

7. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / Danilenko L.M., Skachilova S.Ya., Nadezhdin S.V., Timokhina A.S., Shcheblykina O.V., Kotelnikova A.S. // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 125-132. doi 10.3897/rrpharmacology.4.28414

8. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, Л.М. Даниленко, И.В. Цыбульский, В.Ю. Цепелев // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2009. – № 4. – С. 11-19.

9. Изучение эндотелиопротективного и коронарного действия производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, Л.В. Корокина Л.В., В.Ю. Цепелев, Л.М. Даниленко // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2009. – № 4 (109). – С. 104-108.

10. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, L.N. Sernov, A.N. Tishin, D.A. Kostina // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology* – 2016. – Т. 2, №1. – С.:63-66. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-63-66.
11. Derivatives of 5-hydroxynicotinic acid: new compounds with cardioprotective action / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, O.G. Kesarev, L.N. Sernov // *Asian Journal of Pharmaceutics*. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. S640-S646. doi: <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v11i03.1472>
12. Tarasova, A.P., Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues / A.P Tarasova., L.M Danilenko., L.N. Sernov // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017. Т. 3. № 4. С. 132-150.
13. Correction of Retinal Angiopathy of Hypertensive Type by Minoxidil, Sildenafil in Experiment /A.A. Peresyapkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2016. – Т.2, № 4. – С. 34-44.
14. Госпитальный этап лечения инфаркта миокарда в 13 регионах российской федерации по результатам международного исследования / А.В. Концевая, К. Бейтс, Е.А. Горячкин, Н. Боброва, Л.И. Сыромятникова, Ю.В. Попова, Д.Ю. Платонов, И.В. Осипова, А.М. Недбайкин, Т.Н. Малородова, О.А. Миролюбова, Д.В. Крючков, Л.А. Хаишева, А.С. Галявич, М.В. Франц, А.Ю. Ефанов, Д.В. Дупляков, О.М. Драпкина, Д. Леон, М. МакКи и др. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 474-487. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-474-487
15. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) /К. Reznikov, N. Gorbunova, P Kolesnichenko, A. Tverskoy, D. Kostina, D Bashkatova, V Nikitina // *Research Results in Pharmacology*. – 2017. – 3(1) – С. 125-136. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136
16. Фармакологическое прекондиционирование 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионатом, новые пути реализации его противоишемических эффектов / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, К.А. Беляев, К.В. Хаванский // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2012. – № 22-3 (141). – С. 98-102.
17. Изучение механизмов кардиопротективного эффекта 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, М.В. Корокин, О.С. Гудырев // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2016. – № 1 (156). – С. 24-26.
18. Эндотелиопротекторное действие милдроната и его производных при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / Л.М. Даниленко, О.В. Харитоновна, М.В. Покровский, О.А. Старосельцева, С.Я. Скачилова, О.Г. Кесарев // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2011. – № 22-2 (117). – С. 58-62.
19. Изучение противоишемической активности в ряду производных 3-(2, 2, 2-триметилгидразиний) пропионата при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.В. Харитоновна, Г.Н. Ключкова, С.Я.Скачилова, О.Г. Кесарев, К.А. Беляев, А.В. Хаванский // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2011. – № 22-2 (117). – С. 5-8.
20. Imidazoline receptors agonists: Possible mechanisms of endothelioprotection / Soldatov V.O., Shmykova E.A., Pershina M.A., Ksenofontov A.O., Zamitsky Y.M., Kulikov

A.L., Peresyphkina A.A., Dovgan A.P., Belousova Y.V. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т 4, №2 – С.11–19. doi: 10.3897/rrpharmacology.4.27221

21. Покровский, М.В. 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионат: роль АТФ-зависимых калиевых каналов в реализации кардиопротективных эффектов / М.В. Покровский, Л.М. Даниленко, И.А. Татаренкова / Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 35-38.

22. Yakushev, V.I. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016 – Т 2, № 1. – С. 42-45. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-42-45

23. Endothelial dysfunction: comparative evaluation of ultrasound dopplerography, laser dopplerflowmetry and direct monitoring of arterial pressure for conducting pharmacological tests in rats / V.O. Soldatov, T.N. Malorodova, T.I. Balamutova, A.O. Ksenofontov, A.P. Dovgan, Zh.S. Urozhevskaya // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4. №1. – С. 73-80. doi 10.3897/rrpharmacology.4.2552

24. Danilenko, L.M. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate: new concept of realization of cardioprotective effect / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Т. 5, № 6. – С. 1419-1422.

25. Evaluation of Pharmacological Correction of L-NAME-induced Endothelial Dysfunction, Platelet Aggregation and Venous Tone with Diosmin "Detralex 1000 mg" / Y. Lukyanova, P. Kolesnichenko, V. Gureev, L. Zhilinkova // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, №4. – С. 1-7. doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31748

26. Противовоспалительные эффекты дистантного ишемического прекодиционирования в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, В.И. Кочкаров, А.Е. Королев, Л.В. Корокина, Б.В. Трифонов, О.В. Харитонов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 4-2 (99). – С. 49-53.

27. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекодиционировании / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.Е. Королев, В.И. Кочкаров, Т.А. Романова, И.А. Татаренкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22-2 (93). – С. 15-18.

28. Pharmacokinetic studies of new antiparkinsonian drug rapitalam / N.V. Avdeeva, A.L. Kulikov, M.V. Pokrovskii, T.V. Avtina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology – 2016. – Т. 2, №4. – С. 3-8. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-3-8

## **ИТОГИ ПРОЕКТА ASSA-I: СРАВНЕНИЕ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ СТРАШИХ КУРСОВ Г.БЕЛГОРОДА В ВОПРОСАХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ОБЩИМИ ДАННЫМИ**

*Щуровская К.В.<sup>1</sup>, Михно А.В.<sup>2</sup>, Юракова А.В.<sup>1</sup>, Жданова Ж.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ООО «МАКСБелмед», поликлиника «Гармония здоровья», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Бронхиальная астма (БА) – представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Она определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны

органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе. [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) БА распространена среди 4-10% населения мира (около 235 миллионов человек) [1-5], в России заболеваемость БА находится на уровне 5-7% [3, 4]. При этом проблемы качества знаний медицинских работников в сфере респираторной медицины и смежных отраслях остаются весьма актуальными [1, 3, 6-14].

**Цель исследования:** сравнить уровень базовых знаний по БА в вопросах определения, этиологии и патогенеза у студентов 5 и 6 курса (специальность «Лечебное дело» и «Педиатрия») г. Белгорода с результатами, полученными в результате анкетирования в 6 других городах Российской Федерации.

**Материалы и методы.** Проведен анализ анонимного анкетирования в рамках мультицентрового проекта ASSA-I (в 2014-2016 гг. участвовал 521 студент из 7 городов России (Белгород, Воронеж, Владивосток, Краснодар, Саратов, Самара, Челябинск), из них – 119 студентов из г. Белгорода) [14-145]. Было выполнено сравнение общих результатов с результатами анкетирования студентов в г. Белгород. В исследовании применялась оригинальная разработанная анкета из 12 вопросов по БА, составленная в соответствии с рекомендациями GINA. В данной публикации авторы представляют анализ результатов по трем ключевым вопросам БА: определение, этиология и патогенез.

**Результаты.** Средний уровень правильных ответов на вопрос анкеты об определении понятия БА составил 56,8% (53,8% у студентов г. Белгород и 57,7% в других городах,  $p>0,05$ ).

На второй вопрос анкеты – определение возможного триггерного фактора развития приступа БА – студенты справились на 87,9% (78,2% у Белгородских студентов и 90,8% в других городах,  $p<0,01$ ).

В третьем вопросе анкеты необходимо было указать ключевое патогенетическое звено БА любого генеза. Справились студенты с этим вопросом на 70,8% (70,6% в г. Белгород и 70,9% в других городах,  $p>0,05$ ).

**Выводы.** Было выявлено, что уровень знаний студентов старших курсов по вопросам определения, этиологии и патогенеза БА остается не достаточно удовлетворительным и находится примерно на одном уровне в Белгороде и других 6 медицинских вузах. Полученные результаты могут обуславливать необходимость проведения дополнительных образовательных мероприятий по вопросам БА.

#### **Список литературы**

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы [Электронный ресурс] // Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014 : сайт – Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>
2. Shah R. Chapter 14: Acute severe asthma (status asthmaticus). / Shah R., Saltoun C. A // Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies. – 2012. – Vol. 33 Suppl 1. – P. 47-50.
3. Респираторная медицина : руководство: в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : Литтерра, 2017. - Т. 1. - 640 с.
4. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации // Российское респираторное общество, 2018
5. Ichinose M. et al. Japanese guidelines for adult asthma 2017 / Ichinose M. et al. // Allergol Int. – 2017 – 66(2) – P. 163-189. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.005. Epub 2017 Feb 11.
6. Comparative assessment of physicians' and senior medical students' basic knowledge in treatment of chronic obstructive pulmonary disease / Bontsevich R.A., Filinichenko T.S., Vovk Y.R., Gavrilova A.A., Prozorova G.G., Goncharova N.Y., Cherenkova O.V., Kompaniets

O.G., Kirichenko A.A., Ebzeeva E.Y., Ketova G.G., Barysheva V.O., Myronenko E.V., Milutina E.V., Shagieva T.M., Luchinina E.V., Galkina I.P., Nevzorova V.A., Martynenko I.M. // *Research Results in Pharmacology* – 2019 – Т. 5, №1 – С. 67-75. doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.34072

7. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / Danilenko L.M., Skachilova S.Ya., Nadezhdin S.V., Timokhina A.S., Shcheblykina O.V., Kotelnikova A.S. // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 125-132. doi 10.3897/rrpharmacology.4.28414

8. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia: Current results of the KNOCAP project / Bontsevich RA, Filinichenko TS, Gavrilova AA, Goncharova NY, Myronenko OV, Kompaniets OG, Luchinina EV, Shagieva TM, Ni OG, Ketova GG, Eliseeva EV, Bikkinina GM, Maximov ML, Osipova OA, Shchurovskaya KV, Leonov AA, Milutina EV, Barysheva VO, Ofori DK // *Research Results in Pharmacology* – 2019 – Т. 4, №3 – С. 27-36. doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.29454

9. Assessment of senior medical care majors' knowledge in antimicrobial chemotherapy / Bontsevich RA, Kirienko JA, Bogatova VE, Miliutina EV, Kovalenko VS, Melnichenko AA, Batishcheva GA, Goncharova NY, Agapov AV // *Research Results in Pharmacology* – 2018 – Т. 4, №4 – С. 107–113. doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31960

10. Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment in 13 Regions of Russian Federation by Results of the International Research / Kontsevaya A.V., Bates K., Goryachkin E.A., Bobrova N., Syromiatnikova L.I., Popova Y.V., Platonov D.Y., Osipova I.V., Nedbaikin A.M., Malorodova T.N., Miroljubova O.A., Kryuchkov D.V., Khaisheva L.A., Galyavich A.S., Franz M.V., Efanov A.Y., Duplyakov D.V., Drapkina O.M., Leon D., McKee M. // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* – 2018 – Т. 14 №4 – С. 474-487. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-474-487

11. Tarasova, A.P., Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues / A.P Tarasova., L.M Danilenko., L.N. Sernov // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2017. – Т. 3, №4. – С. 132-150.

12. Оценка уровня базовых знаний по бронхиальной астме у студентов старших курсов – финальные результаты исследования ASSA / Бонцевич Р.А., Михно А.В., Щуровская К.В., Гончарова Н.Ю., Феоктистова Ю.В., Попова Е.А., Лучинина Е.В., Барышева В.О., Малкина М.И., Компаниец О.Г., Батищева Г.А., Елисеева Е.В., Кетова Г.Г., Покровская Т.Г. // *Фарматека* – 2019 – Т. 26 №5 – С. 102–9. doi: https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.102-109

13. Assessment of Senior Medical Students in the field of Bronchial Asthma/ R.A. Bontsevich, K.V. Vlasova, G.G. Ketova, V.O. Barysheva, E.V. Luchinina, M.I. Malkina, N.Y. Goncharova, Y.V. Feoktistova // *Eur Resp J* – 2014 – Vol. 44 - Supplement 58– P2795

14. Assessment of senior medical students in the field of bronchial asthma (ASSA project). Update 2015 / R. Bontsevich, K. Shchurovskaya, T. Pokrovskaya, N. Goncharova, Y. Feoktistova, E. Popova, E. Eliseeva, E. Luchinina, V. Barysheva, G. Ketova, O. Kompaniets, M. Malkina // *Respirology*. –2015. – Т. 20. – С. 19-19.

15. Assessment of physicians' and medical majors' knowledge of asthma basics: Current results of the ASSA-II study / R.A. Bontsevich, A.V. Mikhno, O.V. Dudchenko, G.A. Batisheva, G.G. Prozorova, T.M. Shagieva, E.V. Miliutina, Y.M. Dronova, O.V. Myronenko, G.G. Ketova, V.O. Barysheva, E.V. Luchinina, I.P. Galkina, O.G. Kompaniets, Z.S. Zhdanova, E.Y. Ebzeeva, I.F. Krotkova, G.M. Bikkinina, M.L. Maximov, E.N. Bochanova, U.M. Tilekeeva // *Research Results in Pharmacology*. – 2019. – Т. 5, №2. – С. 79-88. https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.36621

## ПРИЛОЖЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

### ДИНАМИЧЕСКОЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ПОЛ-АОС У ПАЦИЕНТОВ С РОЗОВЫМИ УГРЯМИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТА КОРТЕКСИН.

*Бобракова А.А.<sup>1</sup>, Силина Л.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗРФ,  
г. Курск, РФ

**Актуальность:** система перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантная система крови (АОС) играют существенную роль в организации правильного функционирования организма. Так нарушение баланса про- и антиоксидантной систем крови является провоцирующим фактором для активации патогенеза многих хронических состояний, в том числе и розацеа [1, 2]. У больных розовыми угрями наблюдаются существенные изменения корреляционной структуры показателей регуляторных систем организма, в том числе системы ПОЛ-АОС, связанных с трансформацией механизмов, осуществляющих межсистемную интеграцию функций. [3, 4].

**Цель исследования:** оценить трансформацию показателей системы ПОЛ-АОС у пациентов с диагнозом розацеа до лечения и на фоне стандартной терапии с применением Кортексина.

**Материалы и методы:** исследования проводились на базе БУЗ Орловской области ООКВД в течение 2014-2017 гг. В исследовании приняло участие 216 человек, обоих полов, в возрасте от 20 до 60 лет, которые проходили амбулаторное лечение. Все больные были разделены на 2 группы: 109 человек в исследуемой группе, 107 человек в контрольной группе. [2, 3]. В качестве основных показателей работы систем мы исследовали активность каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), общую антиоксидантную активность плазмы крови (ОАА), уровни малонового диальдегида (МДА) и ацетилгидроперекиси (АГП).

**Результаты исследования:** Активность каталазы до начала лечения в исследуемой группе составила  $8,9 \pm 1,07$  мкТ/мл, в контрольной -  $9,2 \pm 1,16$  мкТ/мл. ОАА плазмы регистрировалась в пределах  $40,26 \pm 2,4\%$  в исследуемой и  $44,29 \pm 2,4\%$  в контрольной группе. Активность СОД в исследуемой и контрольной группах достоверно не отличалась и фиксировалась на уровнях  $9,98 \pm 0,61$  у.е./мл и  $10,08 \pm 0,61$  у.е./мл соответственно. Показатели малонового диальдегида колебались в пределах  $5,75 \pm 0,8$  мкМ/мл в исследуемой и  $5,95 \pm 0,89$  мкМ/мл в контрольной группе соответственно. Уровень АГП был оценен как повышенный и достигал в исследуемой группе  $0,88 \pm 0,04$  у.е., в контрольной -  $0,89 \pm 0,05$  у.е.

Оценивая полученные результаты можно говорить о значительном дисбалансе систем ПОЛ-АОС. До начала лечения активность каталазы у пациентов обеих групп исследования была зарегистрирована в значениях приблизительно в два раза ниже нормальных. Статистически достоверных различий исследуемого показателя у пациентов контрольной и исследуемой групп зафиксировано не было. Уровень ОАА у больных с розовыми угрями в обеих группах исследования практически на двадцать процентов был ниже нормальных значений, характерных для здоровых людей. Причем статистически достоверных различий у пациентов обеих групп зарегистрировано не было. Активность СОД в обеих группах исследования статистически достоверно не отличалась от нормальных показателей и не имела достоверных различий у пациентов контрольной и исследуемой групп. Уровень МДА до начала лечения в обеих группах превышал

нормальные значения более чем в два раза. Статистически достоверных различий у пациентов исследуемой и контрольной групп зафиксировано не было. Уровень АГП у пациентов обеих групп превышал нормальные значения приблизительно в четыре раза. Колебания значений АГП у пациентов контрольной и исследуемой групп до начала лечения статистически достоверно не различались.

На фоне проведенного лечения была отмечена выраженная тенденция к нормализации работы системы ПОЛ-АОС. Это выражалось в росте активности каталазы до  $18,86 \pm 1,3$  мкт/мл в исследуемой группе и до  $17,54 \pm 1,6$  мкт/мл в контрольной. ОАА плазмы регистрировалась в пределах  $50,07 \pm 1,74$  % в исследуемой и  $52,01 \pm 1,5$  % в контрольной группе. Активность СОД в исследуемой и контрольной группах достоверно не отличалась и фиксировалась на уровнях  $10,3 \pm 1,3$  у.е./мл и  $11,1 \pm 1,21$  у.е./мл соответственно. Показатели малонового диальдегида колебались в пределах  $2,83 \pm 0,3$  мкМ/мл в исследуемой и  $2,96 \pm 0,6$  мкМ/мл в контрольной группе соответственно. Уровень АГП в исследуемой группе снизился до  $0,18 \pm 0,02$  у.е., в контрольной -  $0,21 \pm 0,04$  у.е.

Комплексная терапия, проводимая пациентам обеих групп исследования позволила стабилизировать показатели антиоксидантной системы крови и системы перекисного окисления липидов. Так активность каталазы повысилась в обеих группах исследования. Значения ОАА плазмы также имели тенденцию к повышению. Однако в этом случае более высокие показатели регистрировались в контрольной группе, статистически достоверных различий между значениями в контрольной и исследуемой группах установлено не было. Уровень СОД после лечения в обеих группах несколько повысился, причем в контрольной более выражено. Однако, статистически достоверных различий уровня СОД до и после лечения, равно как и у пациентов контрольной и исследуемой групп выявлено не было. Уровень МДА в обеих группах исследования снизился. Причем у пациентов исследуемой группы более выражено, однако статистически достоверных различий значений данной показателя у пациентов контрольной и исследуемой групп зафиксировано не было. Уровень АГП также имел тенденцию к снижению и нормализации. У пациентов исследуемой группы, принимавших Кортексин он снизился больше, но статистически достоверных различий значения уровня АГП у пациентов контрольной и исследуемой групп выявлено не было.

**Таблица 1.** Динамические изменения показателей системы ПОЛ-АОС у пациентов с розацеа на фоне лечения

Показатели	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Каталаза, мкт/мл	$8,9 \pm 1,07$	$18,86 \pm 1,3^*$	$9,2 \pm 1,16$	$17,54 \pm 1,6^*$
ОАА, %	$40,26 \pm 2,4$	$50,07 \pm 1,7^*$	$44,29 \pm 2,4$	$52,01 \pm 1,5^*$
СОД, у.е./мл	$9,98 \pm 0,61$	$10,3 \pm 1,3$	$10,08 \pm 0,61$	$11,1 \pm 1,21$
МДА, мкМ/мл	$5,75 \pm 0,8$	$2,83 \pm 0,3^*$	$5,95 \pm 0,89$	$2,96 \pm 0,6^*$
АГП, у.е.	$0,88 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,02^*$	$0,89 \pm 0,05$	$0,21 \pm 0,04^*$

**Примечание:** \*  $p < 0,05$ , по сравнению с группой до лечения.

**Выводы:** На фоне проведенного лечения была отмечена выраженная тенденция к нормализации работы системы ПОЛ-АОС в обеих группах. Это выражалось в росте активности ферментов антиоксидантной системы (каталазы и ОАА плазмы), а также снижении содержания продуктов перекисного окисления липидов (МДА, АГП). Достоверных различий в показателях системе ПОЛ-АОС в исследуемой и контрольной группах не отмечалось. Сравнивая данные можно говорить о снижении активности воспалительного процесса на фоне проводимой терапии, посредством нормализации показателей системы ПОЛ-АОС.



### Список литературы

1. Ярмолик, Е.С. Свободнорадикальное окисление липидов и L-аргинин-NO-система у пациентов с папулопустулезной формой розацеа / Ярмолик Е.С., Зинчук В.В., Хворик Д.Ф. // Здоровоохранение (Минск). - 2015. - № 8. - С. 8-12.
2. Хайрутдинов, В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении / Хайрутдинов В.Р. // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - № 19. - С. 32-37.
3. Молекулярные механизмы патогенеза розацеа / Давыдова А.В., Бакулев А.Л., Моррисон А.В. [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2013. - Т. 9, № 3. - С. 561-565.
4. Карпова, А.В. Современный взгляд на проблему этиопатогенеза и терапии розацеа / Карпова А.В., Баткаев Э.А. // Вестник последипломного медицинского образования. - 2015. - № 2. - С. 49-52.

### ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ У БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОРТЕКСИНА.

*Бобракова А.А.<sup>1</sup>, Силина Л.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Курск, РФ

**Актуальность:** дезадаптационные расстройства, развивающиеся при длительном и изнуряющем течение розацеа с большим количеством рецидивов, способствуют существенному понижению качества жизни пациентов и формированию у них тревожного и/или депрессивного синдромов [1].

**Цель исследования:** оценить изменения показателей психоэмоциональной сферы на фоне стандартной терапии с применением Кортексина.

**Материалы и методы:** исследования проводились на базе БУЗ Орловской области ООКВД в течение 2014-2017 гг. В исследовании приняло участие 216 человек, обоих полов, в возрасте от 20 до 60 лет, которые проходили амбулаторное лечение. Все больные были разделены на 2 группы: 109 человек в исследуемой группе, 107 человек в контрольной группе. В роли вспомогательного инструмента при психопатологическом осмотре для формализованной оценки аффективных расстройств использовали тест Айзенка по шкалам Лабильности (ТАл), Инертности (ТАи) и Нейротизма (ТАн), тест Тейлора (ТТ), шкалу реактивной и личностной тревожности (ШРТ)[2,3].

**Результаты исследования:** сравнительный анализ показателей теста Айзенка позволил отметить стабилизацию эмоциональной лабильности на 25% у пациентов исследуемой и на 19% у пациентов контрольной группы. Снижение инертности на 43%, а нейротизма на 39% в исследуемой группе, в то время как в контрольной аналогичные показатели снизились на 38% и 32% соответственно. Комплексная терапия розацеа с использованием кортексина позволила в два раза снизить уровень тревожности у пациентов в сравнении с больными, получавшими традиционную терапию. Оценивая уровни реактивной и личной тревожности у больных с розацеа мы отметили трехкратное снижение уровня реактивной тревожности в исследуемой группе против контрольной.

**Таблица 1.** Изменение показателей психоэмоциональной сферы у больных с розацеа

Тесты	Исследуемая группа			Контрольная группа		
	До лечения M±m	После лечения M±m	%	До лечения M±m	После лечения M±m	%
ТАЛ	9,22±0,24	12,44±0,21*	25	9,26±0,23	11,98±0,23*	19
ТАИ	16,24±0,18	9,20±0,13*	-43	16,19±0,21	10,01±0,14*	-38
ТАН	24,38±0,32	9,96±0,26*#	-59	24,26±0,39	16,58±0,19*	-32
ТТ	42,12±0,23	14,02±0,31*#	-67	41,96±0,32	28,30±0,40*	-33
ШРТ	52,31±0,43	27,12±0,51*#	-48	52,46±0,39	43,03±0,53*	-18

**Примечание:** \*  $p < 0,05$ , по сравнению с группой до лечения; #  $p < 0,05$ , по сравнению с группой контроля.

**Выводы:** У больных розацеа до начала лечения отмечались высокие уровни эмоциональной лабильности, агрессивности, инертности, нейротизма, реактивной и личностной тревожности и низкая социальная активность, в большинстве случаев определяется легкая и средняя степень депрессивного настроения, что отрицательно сказывалось на качестве жизни. После комплексной терапии с применением Кортексина определялась модуляция вышеуказанных показателей с исходом в сбалансированное или тенденцией в сбалансированное взаимодействие.

#### Список литературы.

1. Azambuja, R. D. The need of dermatologists, psychiatrists and psychologists joint care in psychodermatology / Azambuja R. D. // An Bras. Dermatol. – 2017. – Vol. 92(1). – P. 63-71.
2. Давыдова, А.В. Исследование личностных особенностей пациентов с розацеа / Давыдова А.В., Бакулев А.Л. // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2014. - Т. 10, № 3. - С. 560-564.
3. Психосоматические аспекты розацеа / Жумабекова А. А., Котлярова Т. В., Кулмуханова К. К. [и др.] // Вестник КазНМУ. - 2017. - №1. –Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihosomaticheskie-aspekty-rozatsea> (дата обращения: 14.04.2018).

### ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТЯЖЁЛОЙ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ ПО СОСТОЯНИЮ ИММУНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

*Бугорская Н.А.<sup>1</sup>, Покровский М.В.<sup>1</sup>, Цыганов О.Г.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ОБУЗ Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Центр профилактики и борьбы со СПИД, г. Курск, РФ

**Аннотация:** статья посвящена изучению возможности прогнозирования возникновения тяжёлой дисплазии шейки матки по состоянию иммунофизиологических показателей ВИЧ-инфицированных больных. Из 567 пациенток, находящихся на диспансерном учёте в Центре профилактики и борьбы со СПИД на базе областного бюджетного учреждения здравоохранения "Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер", было выявлено 56 случаев патологии шейки матки с высокой степенью злокачественности (HSIL). При этом отмечались иммунный статус и вирусная нагрузка на момент обнаружения или развития HSIL. Далее полученные данные обрабатывались общепринятыми методами статистической обработки цифрового

материала, с целью выявления наиболее специфического показателя для формирования прогноза возникновения тяжёлой дисплазии шейки матки. В результате проведённых исследований и сравнительного анализа доказана наибольшая связь развития тяжёлой дисплазии шейки матки и снижения уровня CD4-лимфоцитов до значения 400 клеток/мл.

**Ключевые слова:** цервикальная патология, дисплазия, рак шейки матки, ВИЧ, СПИД, иммунофизиологические показатели, иммунный статус, клетки CD4, клетки CD8, иммунорегуляторный индекс, вирусная нагрузка, РНК копии.

**Актуальность.** Несмотря на то, что количество ВИЧ-инфицированных людей не уменьшается, длительность жизни таких пациентов увеличилась, а качество жизни значительно улучшилось. Этому способствует в том числе и ранняя диагностика как самой ВИЧ-инфекции, так и сопутствующих ей заболеваний.

Первые клинические проявления ВИЧ-инфекции у женщин часто связаны с поражением репродуктивной системы. При этом риск развития агрессивного инвазивного рака шейки матки в 9 раз выше по сравнению с ВИЧ - отрицательными пациентками. Это заболевание излечимо при обнаружении на ранней стадии [1]. И, тем не менее, ежегодно оно поражает более 500000 женщин, убивая половину из них. Если меры по профилактике, скринингу и лечению рака шейки матки не будут в ближайшее время резко расширены, к 2035 году количество случаев заболевания может вырасти вдвое.

Женщины, живущие с ВИЧ, с большей вероятностью приобретают преинвазивное состояние, которое при отсутствии лечения быстро переходит в инвазивный рак [2]. Вероятность развития инвазивного рака у женщин, живущих с ВИЧ, в 4–5 раз выше.

Существуют два важных анализа, которые необходимы всем людям с ВИЧ – иммунный статус и вирусная нагрузка. Именно благодаря им можно определить момент для начала лечения и эффективность препаратов.

Иммунный статус определяет количество различных клеток иммунной системы [2, 3]. Для людей с ВИЧ имеет значение количество клеток CD4. Они являются важной частью иммунной системы. Клетки CD4 называют Т-хелперами. Они отвечают за «опознание» различных болезнетворных бактерий, вирусов и грибов, которые должны уничтожаться иммунной системой.

Количество клеток CD4 у взрослого человека обычно составляет от 500 до 1200 клеток/мл.

Число CD4 от 200 до 500 говорит о сниженной работе иммунной системы.

Если количество клеток CD4 от 200-250 клеток/мл и ниже, рекомендуется начало антиретровирусной терапии (АРВТ), так как при таком иммунном статусе возникает риск возникновения СПИД-ассоциированных заболеваний.

Клетки CD8 – подавляющие клетки, которые завершают реакцию иммунной системы. Клетки CD8 также называют Т-киллеры, поскольку они убивают клетки, инфицированные ВИЧ. В норме количество CD8 от 375 до 1100 кл/мл.

В анализах часто указывают соотношение клеток CD4 к клеткам CD8. Это соотношение определяется путем деления значения CD4 на значение CD8 и называется иммунорегуляторным индексом [3]. Для здоровых людей это соотношение составляет от 0,9 до 1,9. У людей с ВИЧ иммунорегуляторный индекс значительно ниже, то есть клеток CD8 значительно больше, чем клеток CD4.

Вирусная нагрузка показывает количество вирусных частиц в 1 мл крови. Вирусная нагрузка

до 10 000 копий/мл считается не высокой.

От 10 000 до 50 000 копий/мл – средней

От 50 000 до 100 000 копий/мл – высокой.

Если сравнить развитие ВИЧ-инфекции с поездом, который идет к станции СПИДа, то иммунный статус – это расстояние, которое осталось, а вирусная нагрузка – это скорость, с которой движется поезд [4].

По изменению вирусной нагрузки судят об эффективности терапии и правильности подбора препаратов при приеме АРВТ.

Цель исследования – изучить возможность прогнозирования возникновения тяжёлой дисплазии шейки матки по состоянию иммунофизиологических показателей ВИЧ-инфицированных больных.

Достижение цели предполагает решение следующих задач:

- 1) Определение характерных значений показателей вирусной нагрузки при возникновении тяжёлой дисплазии шейки матки;
- 2) Определение характерных значений показателей CD4-лимфоцитов при возникновении тяжёлой дисплазии шейки матки;
- 3) Определение характерных значений показателей CD8-лимфоцитов при возникновении тяжёлой дисплазии шейки матки;
- 4) Выявить наиболее специфический показатель для формирования прогноза возникновения тяжёлой дисплазии шейки матки.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования стали женщины, находящиеся на диспансерном учёте в Центре профилактики и борьбы со СПИД на базе областного бюджетного учреждения здравоохранения "Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер".

Методом скринингового обследования патологии шейки матки было проведено цитологическое исследование препаратов, взятых гинекологами Центра. Диагностика проводилась методом Пап-тестирования. Приготовление, фиксация и окрашивание препаратов происходило в рамках традиционной цитологии по Паппенгейму [1, 5].

В результате была отобрана группа женщин с интраэпителиальными поражениями высокой степени злокачественности (HSIL: High;grade squamous intraep; ithelial lesion ), которая включает:

- умеренную (Cervical intraepithelial neoplasia -CIN - grade 2),
  - тяжелую дисплазию (CIN 3),
  - подозрение на рак, рак in situ (CIS),
- а также с аденокарциномой (неопластичные клетки железистого эпителия), - согласно цитологическому заключению в соответствии с терминологической системой The Bethesda system 2014 года [6].

При этом происходило сравнение иммунофизиологических показателей ВИЧ-инфицированных больных: количество CD4- и CD8-лимфоцитов, соотношение клеток CD4 к клеткам CD8 (иммунорегуляторный индекс), а также количество РНК копий ВИЧ в 1 мл крови.

Полученные данные обрабатывались общепринятыми методами статистической обработки цифрового материала, с определением средних арифметических значений и медианы [7].

**Результаты исследования.** Всего в Центре профилактики и борьбы со СПИД наблюдается 1282 пациента, из них 567 женщин. Среди них было выявлено 56 случаев патологии шейки матки с высокой степенью злокачественности (HSIL). При этом отмечались иммунный статус и вирусная нагрузка на момент обнаружения или развития HSIL.

Изучение показателей вирусной нагрузки 56 ВИЧ позитивных пациенток привело к следующим результатам: среднее значение РНК копий ВИЧ в 1 мл крови составило

788273, что является очень высоким показателем. При этом максимальное значение РНК копий ВИЧ в 1 мл равно 25870000, а минимальное – 50. Поскольку среднее арифметическое зависит от всех элементов выборки, наличие экстремальных значений могло значительно повлиять на результат. Следовательно, среднее арифметическое могло исказить смысл числовых данных. Поэтому, описывая набор данных, содержащий экстремальные значения, рекомендуется указывать медиану[8]. Итак, медиана, то есть срединное значение упорядоченного массива показателей, оказалась равной 1291 - вирусная нагрузка не высокая.

Такая разница статистических данных говорит о значительной вариабельности значений вирусной нагрузки при поражении высокой степени злокачественности, следовательно, этот показатель не является специфическим при прогнозировании развития онкопатологии шейки матки.

Среднее арифметическое показателей CD4 составило 388 клеток/мл, а медиана 392 клетки/мл. Минимальное расхождение данных разных статистических методов позволяет предположить, что определение количества клеток CD4 может служить специфическим показателем и влиять на частоту и комплекс исследований, направленных на раннюю диагностику патологии шейки матки.

Известно, что резкое падение количества CD4 наблюдается примерно за год до развития СПИДа, именно поэтому необходимо регулярно отслеживать его уровень, с того момента, когда он достигнет 350 клеток/мл. Полученные в результате исследования данные указывают на высокую вероятность развития тяжёлой дисплазии и рака шейки матки при снижении количества CD4 до 400 клеток/мл. Поскольку агрессивный инвазивный рак шейки матки у ВИЧ-позитивных женщин развивается в 4 - 5 раз чаще по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентками, считаем обоснованным предложить увеличение кратности исследований на патологию шейки матки при снижении CD4 до значения 400 клеток/мл.

Статистический анализ количества клеток CD8 дал следующий результат: среднее арифметическое – 811 клеток/мл, медиана – 710 клеток/мл. Согласно полученным данным, количество клеток CD8 далеко не всегда выходит за пределы «нормы», следовательно, данный вид исследования не является специфическим при прогнозировании риска возникновения патологии шейки матки высокой степени злокачественности.

Соотношение клеток CD4 к клеткам CD8 (иммунорегуляторный индекс): среднее арифметическое – 0,52, медиана – 0,47. Данный индекс свидетельствует о том, оптимально ли работает иммунная система человека. Уменьшение значения иммунорегуляторного индекса меньше 1 может свидетельствовать о врождённом иммунодефиците, ВИЧ-инфекции, анемии, или наличии онкологического заболевания. Очевидно, что снижение ИРИ у ВИЧ-позитивных пациентов происходит в основном за счёт снижения количества клеток CD4. Эта зависимость объясняет определённую связь показателей ИРИ и онкопатологии шейки матки.

**Выводы.** В результате проведённых исследований и сравнительного анализа доказана наибольшая связь развития тяжёлой дисплазии шейки матки и снижения уровня CD4-лимфоцитов.

Данный результат является основанием предложить увеличение кратности обследования ВИЧ-позитивных женщин на онкопатологию шейки матки при пороговом значении CD4-лимфоцитов 400 клеток/мл.

## Список литературы

1. Шабалова, И.П. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки. Цитологический атлас / И.П.Шабалова, К.Т.Касоян. - Москва: РМАПО Кафедра КЛД, 2016. – 320 с.
2. Гафуров, Ю.Т. Гинекологические заболевания у ВИЧ-инфицированных больных (клинико-лабораторные особенности, принципы диагностики и лечения) / Ю.Т.Гафуров – URL: <http://medical-diss.com/medicina/ginekologicheskie-zabolevaniya-u-vich-infitsirovannyh-bolnyh> (дата обращения 05.01.2020). - Текст: электронный.
3. Всемирная организация здравоохранения – официальный сайт. ВИЧ/СПИД: сайт. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (дата обращения 05.01.2020). – Текст: электронный
4. Региональная общественная организация «СПИД, статистика, здоровье»: сайт. – URL: <http://www.aidsjournal.ru> (дата обращения 05.01.2020). – Текст: электронный
5. Полонская, Н.Ю. Цитологическое исследование цервикальных мазков – Пап-тест / Н.Ю.Полонская, И.В.Юрасова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 168 с.
6. Найяр, Р. Цервикальная цитология по системе Бетесда / Р.Найяр, Д.Уилбур, перевод с англ. под ред. Полонской Н.Ю. – Москва: Практическая медицина, 2017. - 304 с.
7. Ланг, Т.А. Описание статистики в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А.Ланг, М.Сесик. - Москва: Практическая медицина. – 2011. – 477с.
8. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва: Практика, 1999. – 334 с.

## ИЗУЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ РАПИТАЛАМА

*Катков Д.В.<sup>1</sup>, Авдеева Н.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Болезнь Паркинсона это нейродегенеративное заболевание, при лечении которого возможно лишь улучшить качество жизни пациентов и замедлить ее прогрессирование [1, 2]. Фармакологи ведут многочисленные исследования, заключающиеся в доклиническом изучении новых препаратов [3], а также ведут направленный поиск новых точек приложения для лечения болезни Паркинсона. Экспериментальное исследование молекулярного, клеточного [4], органного [5], системного [6] и организменного действия новых препаратов, а также изучение их фармакокинетики [7], биоэквивалентности и безопасности [8]. Агонист mGluR4 рецепторов – Рапиталам синтезирован в ТВЦ «ХимРар» (г. Москва) и на базе НИИ «Фармакология живых систем» проводится его доклинические исследования [9, 10, 11].

**Цель исследования.** Исследование хронической токсичности готовой лекарственной формы - Рапиталама.

**Материалы и методы исследования.** Изучение хронической токсичности проводили на беспородных собаках 11 - 13 кг обоего пола. Животные были рандомизированы по массе тела и полу на 4 группы, в соответствии с 4 сериями опытов по изучению хронической 90-дневной токсичности: I серия – контрольная (ежедневное внутривенное введение 1%-ного крахмального клейстера); II серия – Рапиталам 1хТД; III серия – Рапиталам 5хТД; IV серия – Рапиталам 10хТД. Через 30 дней у предварительно вакцинированных собак («Мультикан 8») определяли массу тела, ритмичность дыхания (визуально), оценивали ЭКГ, общее состояние животных

(двигательную активность, поведение, потребление корма и воды, реакцию на раздражители (визуально), состояние видимых слизистых, кожи, подкожной жировой ткани и волосяного покрова. В ходе исследования животные находились под наблюдением 120 суток: в течение 90 дней применяли исследуемые препараты, далее препараты отменяли и 50% животных выводили из эксперимента. На 1 и 30 дни опыта и перед эвтоназией у собак из подкожной вены проводился забор проб крови для проведения гематологических и биохимических исследований (ОАК, общий белок сыворотки крови, альбумин, глобулин, триглицериды, холестерин, мочевины, креатинин, глюкозу, аспаргатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), Щелочную фосфатазу (ЩФ)). Проводили некропсию тел животных, во время которой определяли абсолютную и относительную массу органов. Затем органы подвергались морфологическому и гистологическому исследованию.

Результаты подвергали статистической обработке с помощью программы Microsoft Excel. Для количественных показателей рассчитывали стандартные описательные статистики – среднее, стандартная ошибка. Для межгрупповых сравнений средних количественных показателей использовали методы дисперсионного анализа (t-критерий Стьюдента для независимых групп). При использовании статистических процедур различия считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования:** Введение Рапиталама в исследуемых дозах в течении всего периода наблюдения не приводило к статистически значимым изменениям массы тела собак. Ритмичность дыхания животных не нарушалась. 90-дневное введение Рапиталама в исследуемых дозах не оказывало статистически значимого влияния на потребление собаками корма и воды. Результаты ежедневного наблюдения за экспериментальными животными свидетельствуют о том, что 90-дневное введение Рапиталама в изучаемых дозах не оказывает влияния на состояние кожи, видимых слизистых, подкожной жировой ткани, волосяного покрова. После 90-дневного перорального введения Рапиталама в исследуемых дозах влияния на показатели общего анализа крови и исследуемые биохимические показатели обнаружено не было. При исследовании мочи показатели экспериментальных групп статистически не отличались от группы интактных животных. При морфологическом и гистологическом исследовании также не обнаружено влияния введения Рапиталама на состояние внутренних органов.

**Выводы:** Рапиталам не оказывает статистически значимого негативного воздействия на изучаемые показатели хронической токсичности.

#### **Список литературы**

1. Саркисян М.Г. Паркинсонизм как мировая проблема // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 4-1.
2. Kari A. J. Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease / Kari A. Johnson, P. Jeffrey Conn, Collen M. // CNS Neurol Disord Drug Targets. - 2009. - № 8 (6). - P. 475-491.
3. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, № 2. – P. 1-10. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.26519>
4. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium. / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2 № 3. – С. 95-100.
5. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators. / S.A. Shahmardanova, O.N. Gulevskaaya, P.A. Galenko-Yaroshevsky, P.D.

Kolesnichenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2 № 4. – С. 95-102.

6. Yakushev, V.I. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 42-45.

7. Pharmacokinetic studies derived indole SS-68 with antiarrhythmic and antianginal properties. / P.A. Galenko-Yaroshevsky, A.L. Kulikov, D.V. Vankov, T.V. Avtina, K.F. Suzdalev, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 20-24.

8. Ivlytskaya, I.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction. / I.L. Ivlytskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 25-35.

9. Авдеева Н.В. Позитивная аллостерическая модуляция рецепторов mglur4 как потенциальный подход к лечению болезни паркинсона / Н.В. Авдеева, С. А. Сидорова, С. В. Поветкин // Известия высших учебных заведений. Медицинские науки. – 2018. – № 4. – С. 125. DOI: 10.21685/2072-3032-2018-3-18

10. Авдеева, Н.В. Исследования органного распределения и экскреции субстанции рапиталама / Н.В. Авдеева, М.В. Покровский, А.Л. Куликов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 88.

11. Kravchenko, D.V. Assessment of the dna damage level in peripheral blood leukocytes of mice treated orally with rapitalam in acute and therapeutic doses / D.V. Kravchenko, N.V. Avdeeva, M.V. Korokin // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 9-11.

## ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ РАПИТАЛАМА

*Комарова Е.Н.<sup>1</sup>, Авдеева Н.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** После болезни Альцгеймера, болезнь Паркинсона является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием во всем мире [1]. Современная фармакологическая наука ведет большое количество исследований, включающих доклиническое изучение [2] и направленный поиск новых точек приложения для лекарственных препаратов для лечения болезни Паркинсона. Экспериментальные исследования включают в себя молекулярное, клеточное [3], органное [4], системное [5] и организменное изучение их действия, а также изучение фармакокинетики [6], биоэквивалентности и исследования безопасности [7]. Рапиталам, являющийся агонистом mGluR4 рецепторов синтезирован в ТВЦ «ХимРар» (г. Москва) и на базе НИИ «Фармакология живых систем» проводится его доклинические исследования [8, 9, 10].

**Цель исследования.** Исследование фармакокинетических параметров готовой лекарственной формы - Рапиталама.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены самцы собак массой 9,5 – 10 кг. Животные были разделены на 2 группы по 6 особей. Готовую лекарственную форму Рапиталам (капсулы по 5 и 10 мг.) вводили животным двумя способами. Рапиталам при внутривенном дозировании вводили болюсно в предварительно катетеризированную бедренную вену в дозе 0,91 мг/кг. При



внутрижелудочном дозировании вещество вводили при помощи зонда в виде суспензии в дозе 0,91 мг/кг. Кровь отбирали через катетер в объеме 0,3 мл в полипропиленовые пробирки, содержащие 20 мкл 5% ЭДТА до ввода, через 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 480, 1440, 2160, 2880 минут после введения.

Пробоподготовка: 200 мкл исследуемой плазмы переносили в пробирку типа «эппендорф» вместимостью 1,5 мл, добавляли 50 мкл раствора внутреннего стандарта, перемешивали, прибавляли 500 мкл метанола, встряхивали на шейкере 15 минут. Далее проводили экстракцию определяемого вещества на ультразвуковой бане в течении 15 минут. Затем пробы центрифугировали при 13000 об/мин и температуре 4 °С 30 минут. Супернатант аккуратно декантировали в вials для хроматографирования и анализировали.

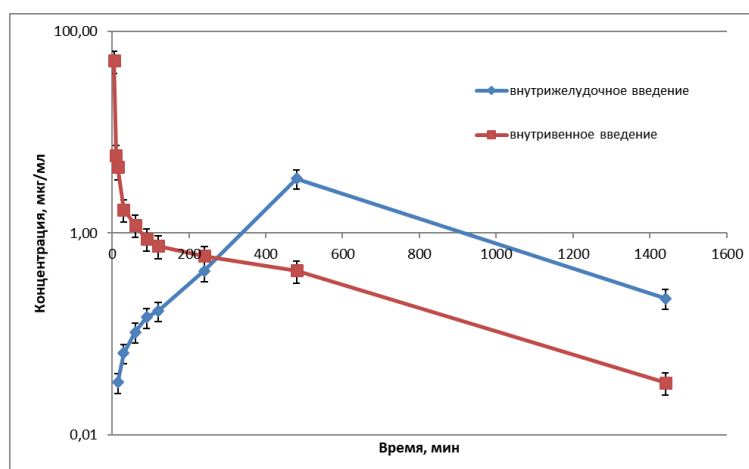
Концентрацию Рапиталама в плазме крови собак определяли с помощью разработанного ранее метода – высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масселективным детектированием [11, 12, 13].

В специализированной программе Xcalibur 2.2 рассчитывали площади пиков анализируемого вещества и внутреннего стандарта, далее данные переносили в пакет Microsoft Office Excel 2010, где рассчитывали уравнение калибровочной кривой, статистически оценивали отклонения, графически отображали результаты. Концентрации рапиталама в исследуемых объектах рассчитывали в программе Microsoft Office Excel 2010 по калибровочным кривым.

Резко выделяющиеся результаты (выбросы) у животных в каждой временной точке выявляли с помощью статистического критерия Граббса [14]. Если для какого-либо образца величина  $Z$  была больше критического значения для данного числа измерений  $N$ , этот образец исключали из дальнейших расчетов фармакокинетических параметров. Так, для  $N=6$  критическое значение  $Z$  равно 1,89, поэтому пробы с  $Z>1,89$  считались выбросами.

#### Результаты исследования.

Была изучена фармакокинетика рапиталама в плазме крови собак при однократном внутривенном введении в дозе 0,91 мг/кг в виде раствора активной фармацевтической субстанции в пропиленгликоле и внутрижелудочном введении в дозе 0,91 мг/кг в виде суспензии в воде готовой лекарственной формы. Из полученных результатов видно, что при внутрижелудочном введении максимальная концентрация Рапиталама в плазме крови собак достигается в среднем через 480 минут (4 часа) (рис.1). Период полувыведения длительный (387,7 минуты или 6,46 часа).



**Рисунок 1.** – усредненные фармакокинетические кривые рапиталама в плазме крови собак после однократного внутривенного и внутрижелудочного введения в дозе 0,91 мг/кг.

**Выводы:** Полученные результаты показали, что снижение концентрации Рапиталама в плазме крови собак носит быстрый и биэкспоненциальный характер. Полученные данные позволят в дальнейшем использовать модулятор mGluR4 рецепторов - Рапиталам в качестве нового терапевтического средства для лечения болезни Паркинсона.

#### Список литературы

1. Саркисян М.Г. Паркинсонизм как мировая проблема // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 4-1.
2. Voronkov, A.V. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, № 2. – P. 1-10.
3. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium. / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2 № 3. – С. 95-100.
4. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators. / S.A. Shahmardanova, O.N. Gulevskaya, P.A. Galenko-Yaroshevsky, P.D. Kolesnichenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2 № 4. – С. 95-102.
5. Yakushev, V.I. Research of dose-dependent endothelioprotective and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in homocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 42-45.
6. Pharmacokinetic studies derived indole SS-68 with antiarrhythmic and antianginal properties. / P.A. Galenko-Yaroshevsky, A.L. Kulikov, D.V. Vankov, T.V. Avtina, K.F. Suzdalev, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 20-24.
7. Ivlytskaya, I.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction. / I.L. Ivlytskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 25-35.
8. Авдеева Н.В. Позитивная аллостерическая модуляция рецепторов mglur4 как потенциальный подход к лечению болезни паркинсона / Н.В. Авдеева, С. А. Сидорова, С. В. Поветкин // Известия высших учебных заведений. Медицинские науки. – 2018. – № 4. – С. 125. DOI: 10.21685/2072-3032-2018-3-18
9. Авдеева, Н.В. Исследования органного распределения и экскреции субстанции рапиталама / Н.В. Авдеева, М.В. Покровский, А.Л. Куликов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 88.
10. Kravchenko, D.V. Assessment of the dna damage level in peripheral blood leukocytes of mice treated orally with rapitalam in acute and therapeutic doses / D.V. Kravchenko, N.V. Avdeeva, M.V. Korokin // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 9-11.
11. Buzov, A.A. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. / Buzov, A.A., Kulikov, A.L., Avtina, T.V., Pokrovskii, M.V., Osipova, O.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1 (2). – P. 52-57.
12. Galenko-Yaroshevsky, P.A. Pharmacokinetic studies derived indole SS-68 with antiarrhythmic and antianginal properties. / Galenko-Yaroshevsky, P.A., Kulikov, A.L.,

Vinakov, D.V., Avtina T.V., Suzdalev K.F., Pokrovskii M.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №2. – P. 20-24.

13. Guideline on bioanalytical method validation (European medicines agency). Committee for Medicinal Products of Human Use (CHMP), London, July 2011

14. Grubb's Test for Detecting Outliers. – Режим доступа свободный, URL: <http://graphpad.com/quickcalcs/Grubbs1.cfm>

## ИЗУЧЕНИЕ АНОМАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА ФУРАЦИЛИН

*Кочкарова И.С.<sup>1</sup>, Жунусов Н.С.<sup>1</sup>, Миллер Э.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Изучение безопасности и фармакологической активности новых препаратов [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10] занимает особую роль в обеспечении фармацевтического рынка новыми качественными продуктами.

**Цель исследования.** Исследование аномальной токсичности препарата Фурацилин, таблетки для приготовления раствора для местного и наружного применения 20 мг (ООО «Анжеро-Судженский химико-фармацевтический завод», Россия).

**Материалы и методы исследования.** Аномальную токсичность проводили согласно требованиям ГФ РФ (ОФС.1.2.4.0004.15). Исследуемые препараты вводили внутривенно объемом 0,5 мл (доза 25 мг/кг) со скоростью 0,1 мл в секунду.

Эксперименты проведены на белых лабораторных мышах. Для исследования были взяты животные без внешних признаков заболевания, прошедшие карантинный режим. Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123».

В эксперимент по изучению аномальной токсичности вошли следующие группы: первая – Фурацилин, концентрат для приготовления раствора для местного и наружного применения 4 мг/мл (n=10); вторая –Фурацилин, концентрат для приготовления раствора для местного и наружного применения 20 мг/мл (n=10); третья Фурацилин, таблетки для приготовления раствора для местного и наружного применения 20 мг (ООО «Анжеро-Судженский химико-фармацевтический завод», Россия) (n=10).

**Результаты исследования.** После однократного внутривенного введения исследуемых препаратов в дозе 25 мг/кг, в течение 48 часов с момента их введения, гибели животных не наблюдалось ни одной из экспериментальных групп.

**Выводы.** По результатам исследования сделано заключение, что исследуемые препараты не обладают токсическим действием при в тесте аномальной токсичности.

### Список литературы

1. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 95-100. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-95-100

2. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / Т.А. Denisyuk, Lazareva, V.Y.Provotorov, , A.A. Shaposhnikov // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 4-8. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-4-8

3. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists. / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V.Korokin, T.V. Avtina, A.N. Tishin, D.A.Kostina // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 63-66. doi:

4. Correction of experimental retinal ischemia by l-isomer of ethylmethylhydroxypyridine malate. / A. PeresyPKina, A. Pazhinsky, M. Pokrovskii, E. Beskhmel'nitsyna, A. Pobeda, M. Korokin // Antioxidants. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 34. doi: 10.3390/antiox8020034

5. Коррекция экспериментальной ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу миноксидилом, силденафилом. // А.А. Пересыпкина, В.О. Губарева, Е.А. Левкова, А.С. Шабельникова, М.В. Покровский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1 (162). – С. 109-115.

6. The development of hypertensive neuroretinopathy model. / A.A. PeresyPKina, A.L. Pazhinsky, A.S. Pobeda, A.A. Dolzhikov, N.I. Zhernakova, O.A. Osipova, A.P. Grigorenko, V.A. Ruzhenkov // Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2017. – Т. 4, № 10. – С. 3695.

7. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin - a new way of treatment of retinal ischemia/reperfusion / A.S. Shabelnikova, A.A. PeresyPKina, M.V. Pokrovskii, S.B. Nikolaev, V.I. Shutov, V.D. Lutsenko, T.A. Shchegoleva, N.G. Philippenko, K.M. Reznikov, L.N. Sernov / International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 26889-26896.

8. Способ профилактики ишемии сетчатки эритропоэтином в эксперименте Арустамова А.А., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Гудырев О.С., Шабельникова А.С., Кашуба А.С., Якушев В.И., Корокина Л.В., Алехин С.А., Колесник И.М. Патент на изобретение RU 2539629 С1, 20.01.2015. Заявка № 2013131125/14 от 05.07.2013.

9. Способ профилактики ишемии сетчатки в эксперименте Арустамова А.А., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Гудырев О.С., Шабельникова А.С., Кашуба А.С., Якушев В.И., Корокина Л.В. Патент на изобретение RU 2539630 С1, 20.01.2015. Заявка № 2013131649/14 от 09.07.2013.

10. Оценка состояния сетчатки при ишемическом повреждении: фармакологическая коррекция рекомбинантным эритропоэтином / А.С. Шабельникова, А.А. Пересыпкина, А.С. Кашуба, Е.А. Бесхмельницына, Д.А. Костина, О.В. Мартынова // В сборнике: Биомедицинская инженерия и биотехнология Сборник материалов VIII Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией П.В. Ткаченко, Л.П. Лазуриной. – 2015. – С. 135-137.

### **СПРЕЙ-АЭРОЗОЛЬ «ДЫШИ»**

*Лазарев Д.М.<sup>1</sup>, Белоусова Ю.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО "Белгородский Государственный Национальный Исследовательский Университет", г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО "Московский Физико-Технический Институт (Национальный Исследовательский Университет)", г. Москва, РФ

**Актуальность.** Согласно медицинской статистике отоларингологические заболевания занимают по распространённости первое место в Российской Федерации. ЛОР-заболеваниями страдает 105,4 человек на каждую тысячу человек. 15,5 млн. человек ежегодно заболевают и обращаются за помощью в медицинские учреждения [1], [4].

Однако профилактических препаратов, не обладающих противосуживающим действием и доступным для аудитории всех возрастов, представлено не достаточно [6].

**Цель исследования.** Создание предложения по разработке и выведению на рынок нового продукта – изделия медицинского назначения – в рамках уже существующей серии противопростудных продуктов «Дыши». Предложенный проект подразумевает разработку и выведение на рынок назального спрея-аэрозоля на основе натуральных компонентов для профилактики и лечения отоларингологических заболеваний. Реализация проекта сопряжена с созданием высокотехнологичной производственной линии, системы продвижения, сбыта продукции через дистрибьюторские и аптечные сети на территории субъектов Российской Федерации и стран ЕАЭС [5]. Ключевыми научно-техническими задачами являются: 1) создание лекарственного состава (подбор гранулометрического состава соли, композиции эфирных масел, газа-пропиллента); 2) разработка технологии первичной упаковки спрея-аэрозоля [7], [8].

**Материалы и методы исследования.** При проведении исследований по разработке технологии спрея-аэрозоля использовались лекарственные компоненты и вспомогательные вещества, которые соответствовали по качественным показателям и количественному содержанию требованиям НД (ГФ X, XI, XII и отдельных фармакопейных статей, ГОСТ, ОСТ, ТУ). Спектр антимикробной активности препаратов определяли на следующих тест-штаммах микроорганизмов: *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Salmonella abony*, *Salmonella enteritidis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* [2]. При разработке бизнес-предложения и расчете финансовой модели использовался проектный подход. Работа выполнена по методологии А. Остервальдера и С.Бланка [3].

**Результаты исследования.** В процессе выполнения проекта был разработан противопростудный продукт на основе натуральных компонентов, являющийся изделием медицинского назначения и соответствующий концепции бренда «Дыши» и требованиям, предъявляемым компанией «АКВИОН» к новому продукту. По своей форме разработанное изделие представляет собой назальный аэрозоль – микроэмульсию, сформированную мицеллами с эфирными маслами в растворе морской соли, находящуюся под давлением газа-вытеснителя [9],[10]. Спрей находится под давлением в герметичной упаковке, снабженной клапанно-распылительной системой [2].

**Выводы.** Результатом является готовая модель организации производства и вывода нового изделия медицинского назначения на российский рынок противопростудных препаратов в рамках расширения семейства продуктов под брендом «Дыши» компании АО «АКВИОН».

#### **Список литературы**

1. Бабияк В.И. Клиническая оториноларингология: Руководство для врачей. – СПб.: Гиппократ, 2005. – 800 с.
2. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства в 2 т. – Т. 2. / Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвес и др.– М.: Издательство БИНОМ, 2013. – 480 с.
3. Остервальдер А., Пинье И. Построение бизнес-моделей: Настольная книга стратега и новатора. – М.: Альпина Паблишер, 2012. – 330 с.
4. Пальчун В. Т. Болезни уха, горла и носа: учеб. для студентов учреждений сред. проф. образования, обучающихся по специальности 060101.51 «Лечебное дело» по дисциплине «Болезни уха, горла и носа». – 2-е изд., доп. и перераб. / В. Т. Пальчун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 320 с .

5. Руководство к своду знаний по управлению проектами (Руководство РМВОК-6). – М.: Олимп-Бизнес, 2019. – 792 с.
6. Сказатова Н.Ю., Пискунов Г.З. Распространенность болезней уха, горла и носа у городского населения // Кремлевская медицина.–2016. – № 1.– С. 5-10.
7. Camporese A. In vitro activity of Eucalyptus smithii and Juniperus communis essential oils against bacterial biofilms and efficacy perspectives of complementary inhalation therapy in chronic and recurrent upper respiratory tract infections // Infez Med.– 2013.– 21(2).– p. 117-124.
8. Graf P., Juto J.E. Sustained use of xylometazoline nasal spray shortens the decongestive response and induces rebound swelling // Rhinology.– 1995.– 33(1).– p. 14-17.
9. Khoo S. The role of general practitioners in home oxygen therapy // Malaysian family physician: the official journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia.– 2007.– 2(2).– p. 58-63.
10. Llana-Ruiz-Cabello M. In vitro toxicological evaluation of essential oils and their main compounds used in active food packaging: A review. / M. Llana-Ruiz-Cabello et al. // Food Chem. Toxicol.– 2015.– 81.– p. 9-27.

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ 14-ТИ ДНЕВНОЙ ПОДОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ С ОЦЕНКОЙ МЕСТНО-РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА FNT-T (МНН: ФОНТУРАЦЕТАМ), ТАБЛЕТКИ 100 МГ (ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА», РОССИЯ) И ПРЕПАРАТА ФЕНОТРОПИЛ<sup>®</sup>, ТАБЛЕТКИ 100 МГ (ПАО «ВАЛЕНТА ФАРМ», РОССИЯ)**

*Леанович В.Е.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

**Актуальность.** Коррекция нарушений метаболических процессов головного мозга возникающих при различных заболеваниях является актуальной проблемой современной медицины. Планируется к регистрации воспроизведенное лекарственное средство FNT-T (МНН: фонтурацетам), таблетки 100 мг (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия), содержащее в качестве активного действующего компонента фунтурацетам.

**Цель исследования.** сравнительном изучении подострой 14-дневной токсичности и местно-раздражающего действия на половозрелых животных препарата FNT-T (МНН: фонтурацетам), таблетки 100 мг (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) и референтного препарата Фенотропил<sup>®</sup>, таблетки 100 мг (ПАО «Валента Фарм», Россия)..

**Материалы и методы исследования.** Общетоксическое действие было изучено на самцах и самках белых половозрелых крыс линии Wistar. Исследование проведено с использованием визуального, инструментального и лабораторного контроля за состоянием животных, современных гематологических, биохимических и морфологических методов оценки действия препарата в соответствии с разработанным Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012).

**Результаты исследования.** При изучении подострой токсичности половозрелым крысам линии Wistar длительно, в течение 14-ти дней, ежедневно внутрижелудочно производили введение исследуемого препарата FNT-T и препарата сравнения Фенотропил<sup>®</sup> в однократной (64,2 мг/кг/сут) и десятикратной (642 мг/кг/сут)

максимальной суточной терапевтической дозе после пересчета на крысу. Было выявлено, что при многократном внутрижелудочном введении исследуемого препарата, как и препарата сравнения, в указанных дозировках не наблюдалось статистически значимого негативного изменения массы тела животных, уровня потребления корма и воды. При введении исследуемых препаратов не было зафиксировано изменения общего состояния, качественных и количественных показателей крови и функций внутренних органов экспериментальных животных. У крыс, получавших препарат FNT-T (МНН: фонтурацетам), таблетки 100 мг (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) и препарат Фенотропил<sup>®</sup>, таблетки 100 мг (ПАО «Валента Фарм», Россия) в указанных дозировках после внутрижелудочного введения не отмечалось изменения двигательной активности. При гистологическом исследовании внутренних органов также не было обнаружено признаков общетоксического действия, вызванного введением исследуемых препаратов.

По результатам гистологического исследования не выявлено выраженного местнораздражающего действия препарата FNT-T (МНН: фонтурацетам), таблетки 100 мг (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) при его многократном внутрижелудочном введении.

**Выводы:** Таким образом, препарат FNT-T (МНН: фонтурацетам), таблетки 100 мг (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) в однократной (64,2 мг/кг/сут) и десятикратной (642 мг/кг/сут) максимальной суточной терапевтической дозе, не оказывал значимого необратимого токсического действия на организм половозрелых животных. Сравнительный анализ результатов показал, что исследуемый препарат по всем оцененным параметрам токсикологической безопасности эквитоксичен референтному препарату Фенотропил<sup>®</sup>, таблетки 100 мг (ПАО «Валента Фарм», Россия).

#### **Список литературы**

1. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Березовская И.В., Любимов Б.И., Либерман С.С., Верстакова О.Л. - Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, М., 2005,- с. 41-54.
2. Березовская И.В. Этические проблемы экспериментальной лекарственной токсикологии // Токсикологический вестник. 1999. - № 6. - С. 2-7.
3. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики".
5. Приказ Минпромторга РФ от 23 октября 2009" г. № 965 «Об утверждении-стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года».
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.:Гриф и К, 2012.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть вторая. – М.:Гриф и К, 2012.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012.
9. European Medicines Agency (The European Agency for the evaluation of Medicinal Products) EMEA /[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curWpages/home/HomePage.jsp&iseir\\_abled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curWpages/home/HomePage.jsp&iseir_abled=true)

10. ICH\* Harmonized. Tripartite Guidance for- Industry. S6 Preclinical Safety Evaluation on Biotechnology-Derived Pharmaceuticals» (July, 1997).

11. ICH; Guidance on the duration of chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Nonrodent Toxicity Testing); Availability. 1999. www.fda.gov/Cder/guidance.

**ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА ПИКАМИЛОН<sup>®</sup>,  
РАСТВОР ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ 20 МГ/ 5МЛ (ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-  
ЛЕКСРЕДСТВА», РОССИЯ)**

*Петрыкина Н. А.<sup>1</sup>, Гуреев В.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

**Актуальность.** Коррекция нарушений метаболических процессов головного мозга возникающих при различных заболеваниях является актуальной проблемой современной медицины. Никотиноил гамма-аминомасляная кислота (nicotinoyl gamma-aminobutyric acid) – ноотропное средство, расширяет сосуды головного мозга. Оказывает также транквилизирующее, психостимулирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действие. При курсовом приеме повышает физическую и умственную работоспособность, уменьшает головную боль, улучшает память, нормализует сон; способствует снижению или исчезновению чувства тревоги, напряжения, страха; улучшает состояние больных с двигательными и речевыми нарушениями. Планируется к регистрации лекарственное средство Пикамилон<sup>®</sup>, раствор для приема внутрь 20 мг/ 5мл (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия), содержащее активный компонент никотиноил гамма-аминомасляную кислоту в новой лекарственной форме – раствор для приема внутрь.

**Цель исследования.** Сравнительном изучении подострой 14-дневной токсичности и местно-раздражающего действия на неполовозрелых животных препарата Пикамилон<sup>®</sup>, раствор для приема внутрь 20 мг/ 5мл (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) и препарата Пикамилон<sup>®</sup>, таблетки 20 мг (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия).

**Материалы и методы исследования.** На белых неполовозрелых крысах линии Wistar обоего пола было изучено общетоксическое действие препарата Пикамилон<sup>®</sup>, раствор для приема внутрь 20 мг/ 5мл (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия). Исследование проведено с использованием визуального, инструментального и лабораторного контроля за состоянием животных, современных гематологических, биохимических и морфологических методов оценки действия препарата в соответствии с разработанным Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012).

**Результаты исследования.** При изучении подострой токсичности неполовозрелым крысам линии Wistar длительно, в течение 14-ти дней, ежедневно внутрижелудочно производили введение исследуемого препарата Пикамилон<sup>®</sup>, раствор для приема внутрь 20 мг/ 5мл в двукратной максимальной терапевтической дозе (21,74 мг/кг/сут) и десятикратной максимальной суточной терапевтической дозе (108,7 мг/кг/сут) после пересчета на крысу. Было выявлено, что при многократном внутрижелудочном введении исследуемого препарата, как и препарата сравнения, в указанных дозировках не наблюдалось статистически значимого негативного изменения массы тела животных, уровня потребления корма и воды. При введении исследуемых препаратов не



происходило изменения общего состояния, качественных и количественных показателей крови и функций внутренних органов экспериментальных животных. У крыс, получавших Пикамилон<sup>®</sup>, раствор для приема внутрь 20 мг/ 5мл (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) и препарат Пикамилон<sup>®</sup>, таблетки 20 мг (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия) в указанных дозировках после внутрижелудочного введения не отмечалось изменения двигательной активности. При гистологическом исследовании внутренних органов также не было обнаружено признаков общетоксического действия, вызванного введением исследуемых препаратов. По результатам гистологического исследования не выявлено выраженного местнораздражающего действия препарата Пикамилон<sup>®</sup>, раствор для приема внутрь 20 мг/5мл (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) при его многократном внутрижелудочном введении.

**Выводы:** Таким образом, препарат Пикамилон<sup>®</sup>, раствор для приема внутрь 20 мг/ 5мл (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) в двукратной максимальной терапевтической дозе (21,74 мг/кг/сут) и десятикратной дозе (108,7 мг/кг/сут), не оказывал значимого необратимого токсического действия на организм неполовозрелых животных. Сравнительный анализ результатов показал, что исследуемый препарат по параметрам токсикологической безопасности эквитоксичен препарату сравнения Пикамилон<sup>®</sup>, таблетки 20 мг (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия).

#### **Список литературы**

1. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Березовская И.В., Любимов Б.И., Либерман С.С., Верстакова О.Л. - Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, М., 2005,- с. 41-54.
2. Березовская И.В. Этические проблемы экспериментальной лекарственной токсикологии // Токсикологический вестник. 1999. - № 6. - С. 2-7.
3. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики".
5. Приказ Минпромторга РФ от 23 октября 2009" г. № 965 «Об утверждении-стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года».
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.:Гриф и К, 2012.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть вторая. – М.:Гриф и К, 2012.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012.
9. European Medicines Agency (The European Agency for the evaluation of Medicinal Products) EMEA /<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curWpages/home/HomePage.jsp&iseirabled=true>
10. ICH\* Harmonized. Tripartite Guidance for- Industry. S6 Preclinical Safety Evaluation on Biotechnology-Derived Pharmaceuticals» (July, 1997).
11. ICH; Guidance on the duration of chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Nonrodent Toxicity Testing); Availability. 1999. [www.fda.gov/Cder/guidance](http://www.fda.gov/Cder/guidance).

## РАЗРАБОТКА ТЕСТ-СИСТЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СТЕЛЬНОСТИ КОРОВ

*Покровская Т.М.<sup>1</sup>, Белоусова Ю.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО "Белгородский Государственный Национальный Исследовательский  
Университет", г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО "Московский Физико-Технический Институт (Национальный  
Исследовательский Университет)", г. Москва, РФ

**Актуальность.** Максимальная доходность молочных хозяйств в условиях сезонного изменения климата и пастбищного содержания скота достигается при синхронизации процесса отёла в стаде и достижения репродуктивного показателя один телёнок на корову в год [1]. Такая система может существовать при использовании искусственного осеменения в сочетании с эффективными методами раннего определения стельности. Широко используемые технологии ректального и ультразвукового исследования не позволяют выявить беременность в течение первого месяца после оплодотворения. Обозначенного недостатка лишены лабораторные методы определения стельности, основанные на измерении концентрации гормонов в крови, моче или молоке, однако подобные технологии имеют высокую стоимость [2]. В настоящее время у молочных и племенных хозяйств существует потребность в быстрых и недорогих тест-системах ранней диагностики стельности [3], [4], [5]. Таковыми могут стать экспресс-тесты, основанные на методах латерального проточного иммуноанализа и иммунофилтрационного анализа, основными преимуществами которых являются быстрое получение результатов анализа на месте, простота в эксплуатации устройства и интерпретации результатов, отсутствие потребности в дорогостоящем оборудовании и лабораторных помещениях, низкая цена анализа.

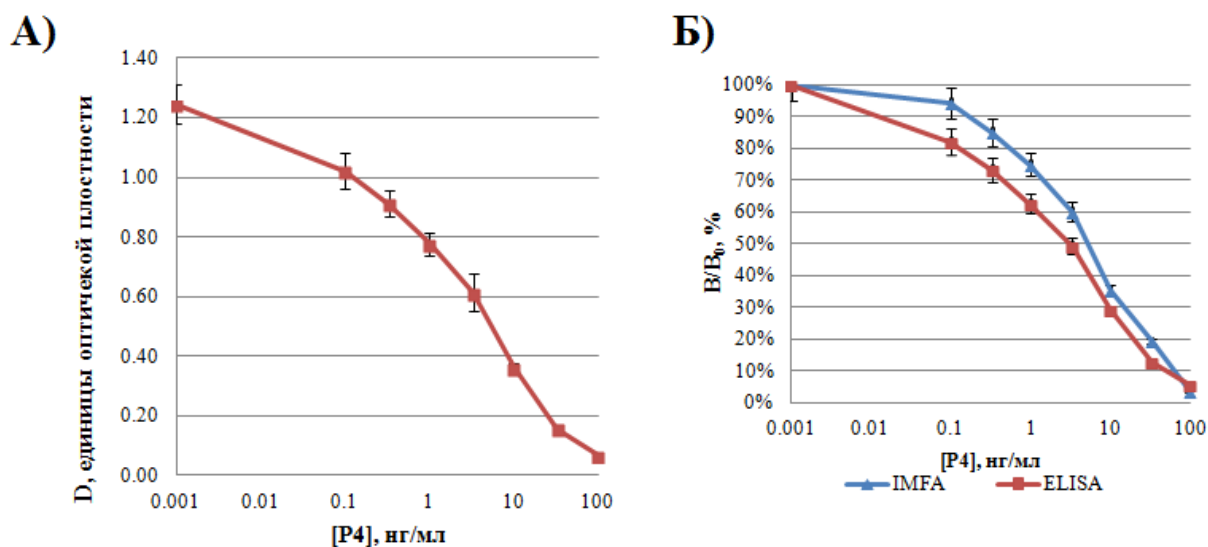
**Цель исследования.** Разработка экспресс-теста для раннего выявления беременности у коров на основе иммуноанализа прогестерона в цельном молоке.

**Материалы и методы исследования.** В работе использовали подготовленные нитроцеллюлозные мембраны с размером пор 0,45 мкм с иммобилизованными на них антителами против прогестерона (Anti-P4) и пероксидазы хрена (Anti-HRP). Для удаления избытка жидкости в процессе эксперимента аналитическую мембрану располагали поверх целлюлозной впитывающей мембраны. В ходе анализа на аналитическую мембрану последовательно наносили смесь растворов конъюгата прогестерона с пероксидазой хрена (P4-HRP) и раствора прогестерона (P4). После подсушивания мембраны проводили трёхкратную отмывку буферным раствором PBST, а затем наносили субстратный раствор ТМВ с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, содержащий декстран сульфат натрия. Количество прогестерона в растворе оценивали визуально и рассчитывали на основе калибровочной прямой, полученной с использованием нескольких разведений стандартного раствора прогестерона, известной концентрации.

**Результаты исследования.** С целью сравнения аналитических характеристик разработанной тест-системы на основе IMFA со стандартным методом определения прогестерона в образцах – ELISA, проводили исследование зависимости аналитического сигнала от концентрации прогестерона в образцах при различных методах измерения (рисунок 1). Предлагаемая тест-система при сохранении требуемых диагностических характеристик, аналогичных ELISA, обладает большей простотой и доступностью для использования в полевых условиях.

**Выводы.** Аналитические характеристики тест-системы на основе иммунофилтрационного анализа сопоставимы с характеристиками стандартного

иммуноферментного анализа. Созданная тест-система на основе иммунофилтрации позволяет визуально идентифицировать образцы с концентрацией прогестерона более 10 нг/мл.



**Рисунок 1.** Зависимость величины аналитического сигнала от концентрации прогестерона в образце при ELISA (А) и сравнение результатов в относительных единицах, полученных методами ELISA и IMFA (Б).

### Список литературы

1. Compendium of Animal Reproduction / M. Ptaszynska. - 10th. – Intervet International, 2009. – 496 p.
2. Robertson H.A. A very early pregnancy test for mammals: its application to the cow, ewe and sow / H.A. Robertson, I.R. Sarda // J. Endocrinol. – 1971. – Mar. – Vol. 49, № 3. – P. 407-419.
3. Balhara A.K. Early pregnancy diagnosis in bovines: current status and future directions / A.K. Balhara et al. // ScientificWorldJournal. – 2013. – Dec. 5. – 958540.
4. Gajewski Z. Concentration of bovine pregnancy associated glycoprotein in plasma and milk: its application for pregnancy diagnosis in cows / Z. Gajewski et al. // J. Physiol. Pharmacol. – 2008. – Dec. Vol. 59, Suppl. № 9. – P. 55-64.
5. Ghaffari Laleh V. Measurement of EPF for detection of cow pregnancy using rosette inhibition test / V. Ghaffari Laleh et al. // Theriogenology. – 2008. – Jul. 1. – Vol. 70, №1. – P.105-107.

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

*Солдатов В.О.<sup>1</sup>, Дубовцова Е.Ю.<sup>1</sup>, Пученкова О.А.<sup>1</sup>*

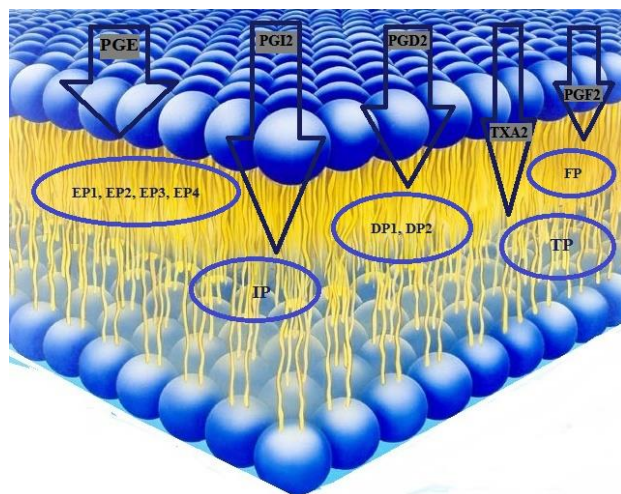
<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ, улица Победы, 85

**Введение.** Высокий интерес медико-биологической научной среды к изучению гомеостатических механизмов регуляции внутриглазного давления (ВГД), в основном, обусловлен потребностью здравоохранения в создании эффективных методов профилактики и лечения глаукомы [1]. Анатомические особенности глазного яблока большинства млекопитающих, в том числе человека, в ряде случаев создают предпосылки

для появления механических препятствий эвакуации внутриглазной жидкости. При отсутствии лечения перманентное повышение ВГД травмирует окружающие глаз структуры и приводит к глаукоматозной оптической нейропатии с клинически неблагоприятным исходом в виде потери зрения [1].

**Простагландин-зависимая регуляция ВГД.** Со времени получения в 1910 г. Беллом Шиком первых данных о неких биологически активных веществах, выделяющихся сальными железами женщин во время менструации до получения в 1982 г. С. Бергстрёмом, Д. Вейном и Б. Самуэльсоном Нобелевской премии «За открытия, касающиеся простагландинов и близких к ним биологически активных веществ» целая плеяда европейских ученых занималась изучением физиологических эффектов простагландинов [2]. Эти и последующие эксперименты обнаружили широкую вовлеченность в биологическую регуляцию функционирования различных органов и систем и большое разнообразие форм метаболитов арахидоновой кислоты. Наиболее типичный для простагландинов эффект – влияние на тонус гладкомышечных органов, очевидно, играет очень большую роль и в регуляции ВГД. Простагландины имеют в числе своих мишеней сфинктер зрачка, структуры гематоофтальмического барьера и увеосклерального синуса, поэтому среди прочих эффектов способны регулировать объем и эвакуацию внутриглазной жидкости.

Все простагландины имеют в своей структуре 20 атомов углерода (отсюда название эйкозаноиды) и у человека представлены пятью основными классами: PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> и тромбоксан А (TXA<sub>2</sub>). Разные классы являются продуктами катализа общего предшественника PGH<sub>2</sub> (цифра 2 указывает на наличие двух ненасыщенных связей). Молекулярной мишенью всех простагландинов являются рецепторы, связанные с G-белками (GPCR), при этом разные простагландины специфично связываются с определенными рецепторами (рис.1)



**EP1.** - ген рецептора был клонирован в 1993 г. Первоначальные исследования с аппликацией агонистов EP1 и нокаутом гена *EP1* у мышей не выявили существенного вклада данного рецептора в регуляцию ВГД, продемонстрировав его широкую вовлеченность в воспалительные интраокулярные процессы [3]. Однако, опыты Bhattacharjee и др. выявили способность EP1 опосредовать уменьшение ВГД и диаметр зрачка у кошек [4].

**EP2.** Т. Саеки и другие исследователи проводили изучение влияния агонистов *EP2* на зрительный аппарат и выявили их способность снижать ВГД. [5] Эксперименты показали, что понижение ВГД происходит при проникновении агонистов EP2 в Шлеммов канал, но не в трабекулярную сеть, так как там находятся клетки с повышенной

сократительной способностью и плотностью [6]. В настоящее время один из агонистов EP2 находится на II стадии клинических исследований [7].

**EP3.** Первый из простагландиновых рецепторов, ген которого был клонирован в 1992 г. *In vitro* исследования на клеточных культурах показали, что EP3 имеет до 367 раз более высокую экспрессию в Шлеммовом канале, чем в трабекулярной сети [8]. Позже результаты были также подтверждены *in vivo* в экспериментальных работах на кроликах [9]

**EP4.** Ген рецептора был клонирован в 1993 г. Millard L.H. и др. показали, что снижение ВГД при инстиляции простагландиновых соединений предотвращается предварительным введением соединения под лабораторным шифром GW627368, который является селективным антагонистом EP4 [10].

**FP.** Снижение ВГД, опосредованное агонистами FP обусловлено воздействием на динамику водянистой влаги и увеличением ее оттока. В экспериментах на обезьянах под действием FP, расслаблялась гладкая мускулатура увеосклерального тракта и расширялись межмышечные пространства цилиарного тела [11].

**IP.** Основной массив экспериментальных данных свидетельствует о важной роли IP в развитии кардиоваскулярной патологии [12]. Тем не менее для IP также была показана возможность опосредовать снижение ВГД [12-14].

**DP1.** Исследования в конце 1980-х годов показали, что аналог PGD2 при введении в глаза кролику значительно снижает ВГД не вызывая побочных эффектов в виде раздражения, зуда и воспаления [15]. В 1990г. Goh Y и др. в исследованиях на кроликах обнаружили, что под действием агониста DP1 происходит снижение ВГД. Как выяснилось далее эта реакция обусловлена стимуляцией аденилатциклазы клеток радужной оболочки и уменьшением оттока водянистой влаги [16].

**DP2.** Toris CB и др. в исследованиях на обезьянах показали, что агонист DP2 обладает выраженной способностью увеличивать эвакуацию водянистой влаги, снижая ВГД [17].

**TP.** – Менее однозначные результаты получены при использовании селективных агонистов TP. Исследования на разных биологических видах демонстрируют противоположные функции тромбоксанового рецептора, однако его вовлеченность в регуляцию внутриглазной гидродинамики не вызывает сомнений [18].

**Заключение и перспективы.** Таким образом, накопленные экспериментальные сведения свидетельствуют о высоком терапевтическом потенциале фармакологического воздействия на молекулярные каскады системы простагландинов. Создание соединений, способных селективно имитировать и амплифицировать эффекты активации EP2, EP3, EP4, FP, IP, DP1, DP2-рецепторов приведет к остановке прогрессирования таких, заболеваний как оптическая нейропатия вследствие некомпенсированного ВГД. Одним из важных направлений в создании аналогов простагландинов является их модификация с целью увеличения периода полужизни, так как одной из главных проблем, имеющих на сегодняшний день препаратов данной группы, является кратковременная активность. Поскольку рецепторы простагландинов локализируются на наружной поверхности клеточной мембраны целесообразным направлением для дальнейших исследований представляется также создание гидрофильных агонистов- или блокаторов разных типов простагландиновых рецепторов.

Есть основания полагать, что с учетом современных возможностей направленного синтеза [19], высокопроизводительного *in vitro* [20] и *in vivo* [20] скрининга и разнообразия тест-систем для доклинического изучения фармакологической активности и безопасности инновационных соединений [21] обозначенные задачи могут быть реализованы в ближайшие годы.

## Список литературы

1. Glaucoma treatment trends: A review / R. Conlon, H. Saheb, I.I.K. Ahmed // *Can. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 52. – P. 114–124. doi: 10.1016/j.jcjo.2016.07.013.
2. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия. Кн. 1. А-Л / отв. ред. Е.Ф. Губский и др.; Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1992. – 740с.: портр. – ISBN 5-01-002539-6.
3. Effects of prostanoid EP agonists on mouse intraocular pressure / T. Saeki, T. Ota, M. Aihara // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2009. – Vol. 50. – P. 2201–2208.
4. Responses of intraocular pressure and the pupil of feline eyes to prostaglandin EP1 and FP receptor agonists / P. Bhattacharjee, B.S. Williams, C.A. Paterson // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1999. – Vol. 40. – P. 3047–3053.
5. Anterior segment mesenchymal dysgenesis in a large Australian family is associated with the recurrent 17 bp duplication in PITX3 / K.M. Summers, S.J. Withers, G.A. Gole // *Mol Vis.* – 2008. – Vol. 14. – P. 2010–2015.
6. Differential effects of prostaglandin E2-sensitive receptors on contractility of human ocular cells that regulate conventional outflow / J.W. Wang, D.F. Woodward, W.D. Stamer // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2013. – Vol. 54. – P. 4782–4790.
7. Investigation of ocular events associated with taprenepag isopropyl, a topical EP2 agonist in development for treatment of glaucoma / G.M. Yanochko, T. Affolter, J.J. Eighmy // *J Ocul Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 30. – P. 429–439.
8. Differential effects of prostaglandin E2-sensitive receptors on contractility of human ocular cells that regulate conventional outflow / J.W. Wang, D.F. Woodward, W.D. Stamer // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2013. – Vol. 54. – P. 4782–4790.
9. EP3, but not EP2, FP, or TP prostanoid-receptor stimulation may reduce intraocular pressure / L.D. Waterbury, R.M. Eglén, G.F. Faurot // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1990. – Vol. 31. – P. 2560–2567.
10. The role of the prostaglandin EP4 receptor in the regulation of human outflow facility / L.H. Millard, D.F. Woodward, W.D. Stamer // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 3506–3513.
11. Increased matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 in the monkey uveoscleral outflow pathway after topical prostaglandin F(2 alpha)-isopropyl ester treatment / D.D. Gatton, T. Sagara, J.D. Lindsey // *Arch Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119. – P. 1165–1170.
12. The effects of prostacyclin and its stable analog on intraocular pressure / P.F. Hoyng, M.C. Groeneboer // *Prog Clin Biol Res.* – 1989. – Vol. 312. – P. 369–378.
13. Iloprost, a stable prostacyclin analog, reduces intraocular pressure / P.F. Hoyng, N. de Jong // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1987. – Vol. 28. – P. 470–476.
14. Prostaglandin F2 alpha isopropyl ester versus iloprost phenacyl ester in rabbit and beagle eyes / M.C. Groeneboer, P.F. Hoyng, A. Kuizenga // *Curr Eye Res.* – 1989. – Vol. 8. – P. 131–138.
15. Prostaglandin D2 reduces intraocular pressure / Y. Goh, M. Nakajima, I. Azuma // *Br J Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 72. – P. 461–464.
16. Effects of prostaglandin D2 and its analogues on intraocular pressure in rabbits / Y. Goh, M. Nakajima, I. Azuma // *Jpn J Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 32. – P. 471–480.
17. Effects of a prostaglandin DP receptor agonist, AL-6598, on aqueous humor dynamics in a nonhuman primate model of glaucoma / C.B. Toris, G.L. Zhan, M.R. Feilmeier // *J Ocul Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 22. – P. 86–92.
18. Vascular activities of prostaglandins and selective prostanoid receptor agonists in human retinal microvessels / C.S. Spada, A.L. Nieves, D.F. Woodward // *Exp Eye Res.* – 2002. – Vol. 75. – P. 155–163.

19. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, A.N. Tishin, D.A. Kostina // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 63-66.

20. Development perspectives of new generation medications based on the redox system regulators / S.A. Shahmardanova, O.N. Gulevskaya, P.A. Galenko-Yaroshevsky, P.D. Kolesnichenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. –2016. – Vol. 2, № 4. – P. 95-102.

21. Modulation of ocular inflammatory responses by EP1 receptors in mice / S. Biswas, P. Bhattacharjee, C.A. Paterson // Exp Eye Res. – 2007. Vol. 84. – P. 39–43.

## **100 ЛЕТ ИЗУЧЕНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ: ОТ МЕНСТРУАЛЬНОГО ТОКСИНА ДО ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ**

*Солдатов В.О.<sup>1</sup>, Дубовцова Е.Ю.<sup>1</sup>, Пученкова О.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ, улица Победы, 85

**История открытия и изучения:** В 1910 г. Белл Шик венский гинеколог, работавший в лаборатории К.Пирке клиники детских болезней и открывший всемирно известный способ оценки иммунитета к дифтерии (реакция Шика) провёл очень интересное наблюдение. Оно заключалось в том, что от секрета сальных желез, выделяемого с поверхности ладоней женщин во время менструаций, быстрее вянут розы и медленнее бродит вино. Собрав эти и другие наблюдения, он издал труд под названием «*Фитофармакологическое изучение менструального токсина*» К сожалению, данная работа не вызвала резонанса в научном сообществе и понимание, что «менструальный токсин» - это группа соединений с широчайшим спектром биологических эффектов и активных не только в отношении растений и одноклеточных пришло намного позже [1].

В 1930 г. группой гинекологов из Колледжа врачей и хирургов Колумбийского университета впервые было описано, что под действием семенной жидкости может происходить изменение тонуса матки. Затем шведский физиолог и фармаколог Ульф фон Эйлер выделил из семенной жидкости барана фракцию веществ, предположительно ответственных за данный эффект и назвал их простагландинами. Затем работу над изучением простагландинов продолжил его ученик С. Бергстром, которому удалось выделить простагландины в кристаллическом виде и идентифицировать их химическую принадлежность к ненасыщенным жирным кислотам [1].

К 1976 году С. Бергстером, Б. Самуэльсоном и Дж. Вейном, было получено в чистом виде 10 простагландинов, они установили их структуру и определили биологические свойства [2].

Благодаря плеяде экспериментов, проведенных с 50х по 70е годы, было продемонстрировано, что простагландины даже в минимальных концентрациях оказывают значимое влияние на тонус гладкой мускулатуры, функционирование эндо- и экзокринных желез, активность тромбоцитов и задействованы в регуляции практически всех базовых функций организма [2, 3]

**Применение в медицинской практике.** Первый лекарственный препарат группы простагландинов появился в офтальмологической практике в 1996 году. С этого момента аналоги простагландинов постепенно внедрялись в медицинскую практику и, в настоящее время используются по таким показаниям как прерывание нежелательной

беременности, стимуляция родов, лечение эректильной дисфункции, бронхиальной астмы, критической ишемии нижних конечностей и болезни Рейно [4].

В 1998 году фирма Pfizer зарегистрировала в России синтетический аналог простагландина F2 (Ксалатан), как противоглаукомное средство [5].

**Заключение.** Череда открытий от момента первых наблюдений и экспериментов до внедрения простагландинов в клиническую практику наглядно иллюстрирует как совместные усилия ученых из разных стран и поколений аккумулируются и создают предпосылки для формирования целостного представления о молекулярных механизмах функционирования организма. Подобные открытия носят не только фундаментальный характер, но и позволяют создавать инновационные подходы к лечению и диагностике ряда заболеваний. В настоящее время методы биоинформатики и молекулярной биологии [6-8] в совокупности с современными подходами к поиску и изучению перспективных соединений [9, 10] значительно ускоряют как поиск новых мишеней, так и создание инновационных лекарственных препаратов [11].

### Список литературы

1. History and development of prostaglandins / U.S. von Euler // *Gen. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 14. – P. 3-6.
2. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия. Кн. 1. А-Л / отв. ред. Е.Ф. Губский и др.; Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1992. – 740с.: портр. – ISBN 5-01-002539-6.
3. Prostaglandin E1 and aqueous humor dynamics / M.A. Kass, S.M. Podos, R.A. Moses, B. Backer. *Invest Ophthalmol* // – 1972. – Vol. 11. – P. 1022-1027.
4. Functions of prostaglandins / R.L. Jones // *Pathobiol Annu.* – 1972. – Vol. 2. – P. 359-380.
5. Phenyl substituted prostaglandin analogs for glaucoma treatment / J. Stjernschantz, B. Resul // *Drugs Future.* – 1992. – Vol. 17. – P. 691-704. doi: 10.1358/dof.1992.017.08.187766.
6. New personalized genetic mouse model of Lesch-Nyhan syndrome for pharmacology and gene therapy / V. Kalmykov, P. Kusov, M. Yablonskaia, E. Korshunov, D. Korshunova, M. Kubekina, Y. Silaeva, A. Deykin, N. Lukyanov // *Research Results in Pharmacology* – 2018. – Vol.4, №4. – P. 97-104. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.4.32209>.
7. Imidazoline receptors agonists: Possible mechanisms of endothelioprotection / V.O. Soldatov, E.A. Shmykova, M.A. Pershina, A.O. Ksenofontov, Y.M. Zamitsky, A.L. Kulikov, A.A. Peresyphkina, A.P. Dovgan, Y.V. Belousova // *Research Results in Pharmacology* – 2018. – Vol. 4, №2. – P. 11–18. doi: 10.3897/rpharmacology.4.27221.
8. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* –2017. – Vol. 3, №1. – P. 114-124. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.
9. Correction of Retinal Angiopathy of Hypertensive Type by Minoxidil, Sildenafil in Experiment / A.A. Peresyphkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology.* – 2016. – Vol. 2, №4. – P. 34-44. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-34-44.
10. Endothelial dysfunction: comparative evaluation of ultrasound dopplerography, laser dopplerflowmetry and direct monitoring of arterial pressure for conducting pharmacological tests in rats / V.O. Soldatov, T.N. Malorodova, T.I. Balamutova, A.O. Ksenofontov, A.P. Dovgan, Z.S. Urozhevskaya // *Research Results in Pharmacology* – 2018. – Vol. 4, №1. –P. 73-80. doi: [org/10.3897/rpharmacology.4.25529](https://doi.org/10.3897/rpharmacology.4.25529).
11. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-il-propyl)-1H-indole hydrochloride (SS-68): Antiarrhythmic and Cardioprotective Activity and Its Molecular Mechanisms of Action (Part II)



## ИЗУЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ CD-008-0045

*Титкин Е.В.,<sup>1</sup> Гуреев В.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

**Актуальность.** Разработка и исследование новых лекарственных препаратов обладающих противовирусной активностью является актуальной задачей современной медицины. В связи с этим проводится разностороннее исследование новой инновационной молекулы CD-008-0045.

**Цель исследования.** Экспериментальное изучение хронической токсичности CD-008-0045 с оценкой местнораздражающего действия при ежедневном пероральном введении животным обоего пола в течение 6 месяцев с последующим наблюдением в течение 1 месяца после окончания введения. CD-008-0045 исследовали в дозах 2 мг/кг и 20 мг/кг.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на животных обоего пола с использованием визуального, инструментального и лабораторного контроля за их состоянием, современных гематологических, биохимических, функциональных и морфологических методов оценки действия препаратов в соответствии с руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая и часть вторая. – М.: Гриф и К, 2012).

**Результаты исследования.** За время наблюдения в течение периода введения и в период после отмены препарата в экспериментальных группах гибели животных зафиксировано не было. CD-008-0045 не оказывал негативного необратимого воздействия на массу тела, ЭКГ, общее состояние, качественные и количественные показатели крови, мочи и функцию внутренних органов экспериментальных животных. При проведении морфологического исследования гистологическая картина не отличалась от нормы во всех экспериментальных группах.

При проведении морфологического исследования во всех экспериментальных группах состояние слизистой гортани, желудка, тонкого и толстого кишечника не отличалась от нормы, что говорит об отсутствии местного раздражающего действия.

**Выводы.** Таким образом, по результатам проведенного исследования доза без наблюдаемого отрицательного эффекта (ДБНОЭ) для CD-008-0045 определена на уровне 20 мг/кг. На основе проведенных исследований CD-008-0045 может быть рекомендован для проведения клинических исследований.

### Список литературы

1. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Березовская И.В., Любимов Б.И., Либерман С.С., Верстакова О.Л. - Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, М., 2005, - с. 41-54.

2. Березовская И.В. Этические проблемы экспериментальной лекарственной токсикологии // Токсикологический вестник. 1999. - № 6. - С. 2-7.

3. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики".
5. Приказ Минпромторга РФ от 23 октября 2009" г. № 965 «Об утверждении-стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года».
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.:Гриф и К, 2012.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть вторая. – М.:Гриф и К, 2012.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012.
9. European Medicines Agency (The European Agency for the evaluation of Medicinal Products) EMEA /<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curWpages/home/HomePage.jsp&iseirabled=true>
10. ICH\* Harmonized. Tripartite Guidance for- Industry. S6 Preclinical Safety Evaluation on Biotechnology-Derived Pharmaceuticals» (July, 1997).
11. ICH; Guidance on the duration of chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Nonrodent Toxicity Testing); Availability. 1999. [www.fda.gov/Cder/guidance](http://www.fda.gov/Cder/guidance).

*Научное издание*

## **ИННОВАЦИОННЫЕ РЕШЕНИЯ В ФАРМАКОЛОГИИ**

Сборник материалов  
Всероссийской научно-практической конференции  
с международным участием

г. Белгород, 10–11 июня 2019 г.

Публикуется в авторской редакции

Оригинал-макет: Ю.В. Ивахненко  
Выпускающий редактор: Л.П. Котенко

Подписано в печать 06.03.2020. Формат 60×90/16  
Гарнитура Times New Roman. Усл. п. л. 17,6. Тираж 100 экз. Заказ 53  
Оригинал-макет подготовлен и тиражирован в ИД «БелГУ» НИУ «БелГУ»  
308015 г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел.: 30-14-48