

смагивается в аспекте его взаимодействия с  $\sigma$ -рецепторами и возможным вовлечением  $\delta$ -опиоидных рецепторов.

### **Дипептидные аналоги фактора роста нервов модулируют реакции крыс на термические стимулы**

*М. А. Константинопольский, И. В. Чернякова, Л. Г. Колик, Т. А. Гудашева*

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

Фактор роста нервов (ФРН) и его пептидные аналоги могут быть вовлечены в реализацию разных видов боли и поведенческих реакций на нее. Отдельные представители этой группы пептидов демонстрируют антагонистическую или агонистическую активность относительно рецепторов ФРН в нервной системе. Исследовали влияние новых дипептидных аналогов ФРН на пороги болевой реакции у экспериментальных животных.

В опытах, выполненных на беспородных крысах-самцах, использовали иммерсионный тест «отдергивания хвоста» при термическом воздействии (55 °С) для оценки влияния новых дипептидных аналогов ФРН, соединений ГК-1 и ГК-2, (синтезированы в ФГБУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, С. Б. Середин, Т. А. Гудашева, 2009) на пороги болевой реакции. Исследуемые пептиды вводили внутривентриально в дозах 0,5 — 4,0 мг/кг, регистрировали временную динамику эффектов и зависимость доза-эффект в 2 сериях экспериментов — при введении пептидов за 30 — 120 мин или за 24 ч до тестирования. Эффекты соединений оценивали относительно исходного уровня болевых порогов, а также в сравнении с соответствующими временными показателями контрольной группы. Для статистического анализа применяли программу Statistica 6.0.

Активность пептида ГК-1 была выявлена на ранних временных интервалах (30-я минута), при этом его максимальный эффект (подъем болевой порога на 23 %,  $p < 0,05$ ) отмечался в дозе 4,0 мг/кг. Введение соединения ГК-2 в тех же дозах, напротив, вызывало статистически значимое снижение болевых порогов, которое было сильнее выражено в дозах 0,5 и 2,0 мг/кг к 120-й минуте (на 30 %,  $p < 0,05$ ). Более высокая доза пептида (4,0 мг/кг) демонстрировала сходную тенденцию активности, но была менее эффективна. Противоположно направленный, эффект ГК-2 (1,0 — 2,0 мг/кг), повышение болевых порогов на 41 % ( $p < 0,01$ ), регистрировали через 24 часа после его введения.

Полученные результаты позволили заключить, что соединения ГК-1 и ГК-2, способны оказывать различное влияние на пороги болевой реакции животных в зависимости от временных интервалов регистрации и дозы пептидов. ГК-1 дозозависимо повышал болевые пороги к 30-й минуте эксперимента. После введения пептида ГК-2 отмечалось заметное снижение болевых порогов у животных в ответ на термические стимулы в диапазоне до 120 мин и, напротив, существенное их повышение через 24 ч. Представленные данные рассматриваются в аспекте разработки нового класса пептидных соединений с анальгетической активностью.

### **Некоторые подходы к персонализации фармакотерапии распространенных заболеваний**

*А. А. Корнилов, Н. Г. Филиппенко, С. В. Поветкин, Г. С. Маль, А. А. Степченко*

*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск*

**Цель.** Разработка подходов к персонализации лечения наиболее распространенных заболеваний основными группами лекарственных средств.

**Методы.** Фармакокинетическое типирование, стратифицированная послепойная рандомизация, математическая статистика, нейросетевое прогнозирование.

**Результаты.** Среди пациентов, страдающих язвенной болезнью (120 больных — 78 мужчин и 42 женщины в возрасте от 21 до 45 лет, средний возраст 33 ± 10,5 лет), продолжительность болевого синдрома у быстрых «метаболизаторов» составила 4,8 ±

± 1,2 дней, медленных «метаболизаторов» — 2,2 ± 1,0 дней, очень медленных «метаболизаторов» — 1,8 ± 1,1 дней. Продолжительность диспепсического синдрома составила 5,1 ± 1,1 для быстрых, 2,5 ± 1,4 для медленных и 2,1 ± 1,2 дней для очень медленных «окислителей» соответственно. При этом выраженность диспепсического синдрома в баллах составила соответственно 5,3 ± 1,7, 4,6 ± 1,5 и 4,4 ± 1,3 баллов соответственно. В группе больных с быстрым фенотипом окисления прием омега-3 в дозе 40 мг/сут приводил к позднему развитию клинического эффекта. У пациентов с очень медленным фенотипом окисления в первые дни лечения появились головная боль, головокружение, сонливость. У больных ишемической болезнью сердца с гиперлипидемией (121 пациент от 42 до 60 лет (53,3 ± 4,8) изучали влияние фенотипа окислительного метаболизма на эффект 8-недельной фармакотерапии симвастатином 20 мг и аторвастатином 10 мг. В обеих группах вмешательства был выявлен меньший гипохолестеринемический эффект ( $p < 0,05$ ) среди лиц с быстрым фенотипом окисления по сравнению с группами медленных и очень медленных «окислителей». Снижение ХС ЛНП у пациентов, принимавших симвастатин в дозе 20 мг/сут в течение 8 недель, составило — у быстрых «метаболизаторов» — 19,9 ± 2,1 %, у медленных — 33,1 ± 2,1 %, у очень медленных — 37,0 ± 2,3 %. В группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут в течение 8 недель, эти показатели составили: 24,3 ± 1,6 %; 33,1 ± 2,4 % и 39,0 ± 1,6 % соответственно.

**Выводы.** При быстром фенотипе окисления средние дозы препаратов могут не оказать необходимого клинического эффекта, поэтому суточную дозу у этой категории больных необходимо увеличивать по сравнению со средней стартовой. Наличие медленного фенотипа окисления позволяет ожидать выраженный клинический эффект. Очень медленный фенотип окислительного метаболизма позволяет предполагать возникновение нежелательных лекарственных реакций при достаточном клиническом эффекте, в связи с чем суточная доза препарата может быть уменьшена.

### **Оценка фармакологической коррекции гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции с помощью витамина В<sub>6</sub> и фолиевой кислоты**

*М. В. Корокин, М. В. Покровский, О. С. Гудырев, Л. В. Корокина, Т. Г. Покровская, В. И. Кочкаров*

*ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород*

**Цель.** Изучить эффективность влияния комбинации витамина В<sub>6</sub> и фолиевой кислоты на показатели функционирования сосудистого эндотелия на фоне моделирования гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

**Методы.** Для моделирования гипергомоцистеинемии аминокислоту метионин (ОАО «Синтез») вводили внутривентриально в дозе 3 г/кг в течение 7 дней. Фолиевую кислоту (Валента Фармацевтика, ОАО) вводили внутривентриально в дозе 0,2 мг/кг/сут в течение 7 дней. Витамин В<sub>6</sub> (Верофарм) вводили внутривентриально в дозе 2 мг/кг/сут 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 гемодинамики посредством аппаратно-программного комплекса «Вюрас». Проводили ряд функциональных проб: 1. проба на эндотелийзависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг). 2. Проба на эндотелийнезависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг). Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД).

**Результаты.** Внутривентриальное введение метионина в дозе 3 г/кг привело к достоверному увеличению коэффициента эндотелиальной дисфункции до 3,3 ± 0,3, тогда как КЭД в контрольной группе животных составил 0,9 ± 0,2. Значения систолического и диастолического артериального давления оставались в пределах физиологической нормы во всех сериях экспериментов. Одновре-

менное введение метионина, витамина В<sub>6</sub> и фолиевой кислоты привело к достоверному снижению КЭД до  $1,7 \pm 0,1$ . При внутривенном введении метионина обнаружено достоверное повышение концентрации гомоцистеина до  $53,5 \pm 8,1$  мкмоль/л (в контрольной группе —  $8,6 \pm 1,4$  мкмоль/л), а сочетанное введение витамина В<sub>6</sub> и фолиевой кислоты позволило достоверно уменьшить этот показатель до  $24,3 \pm 4,6$  мкмоль/л и приблизить его значение к таковому в контрольной группе животных.

**Выводы.** 1. Комбинированное введение витамина В<sub>6</sub> в дозе 2 мг/кг и фолиевой кислоты в дозе 0,2 мг/кг оказывает эндотелиопротективное действие на модели метионин-индуцированной гипергомоцистеинемии, что выражается в статистически значимом снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции. 2. Комбинированное введение витамина В<sub>6</sub> в дозе 2 мг/кг и фолиевой кислоты в дозе 0,2 мг/кг позволяет эффективно снизить концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови экспериментальных животных.

### Изучение роли ГАМК<sub>A</sub> рецепторов в реализации психотропной активности производных пирроло[1,2-а][1,4]дiazепина на модели лекарственной дифференцировки у крыс

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

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

**Цель.** Изучить участие ГАМК<sub>A</sub> компонента в реализации механизма действия производного пирроло[1,2-а][1,4]дiazепина (ГМАЛ-24 и ГМАЛ-27) на модели лекарственной дифференцировки по способности влиять на интероцептивные эффекты коразола и воспроизводить интероцептивные эффекты феназема.

**Методы.** Лекарственную дифференцировку (ЛкД) «коразол (20 мг/кг, в/б) — контрольный раствор» вырабатывали на самцах крыс стока Wistar массой 350–450 г, ЛкД «феназепам (1 мг/кг, в/б) — контрольный раствор» — на самцах белых беспородных крыс массой 350–400 г. Животных содержали в стандартных условиях. ЛкД вырабатывали в 6-секционной лабораторной установке оперантного поведения (Lafayette Instrument Co.) по стандартной методике, используя в качестве вознаграждения доступ к воде. ГМАЛ-24 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) и ГМАЛ-27 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) применяли в тесте на антагонизм у крыс, обученных различать инъекции коразола от инъекций контрольного раствора. У животных дифференцирующих феназепам и контрольный раствор определяли уровень генерализации оперантных рефлексов, адекватных инъекциям феназепам, при замене его на ГМАЛ-24 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) и ГМАЛ-27 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) соответственно.

**Результаты.** Установлено, что ГМАЛ-24 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) и ГМАЛ-27 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) не оказывают влияния на интероцептивные эффекты коразола. При замещении феназепам на ГМАЛ-24 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) и ГМАЛ-27 (2, 5, 10 мг/кг, в/б) регистрировали реакции, адекватные инъекциям контрольного раствора.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о незначительной роли ГАМК<sub>A</sub> рецепторного звена в психотропной активности производных пирроло[1,2-а][1,4]дiazепина ГМАЛ-24 и ГМАЛ-27.

### Эпидемиология использования нейролептиков в психоневрологическом стационаре г. Хабаровска

В. В. Кортелев, С. В. Дьяченко

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

**Цель.** Изучить особенности госпитального потребления нейролептиков для системного применения в психиатрическом стационаре г. Хабаровска.

**Методы.** Ежегодные отчеты с 2009 по 2011 г. КГБУЗ Психиатрическая больница МЗ ХК г. Хабаровска. АТС-DDD методология. Количество DDD использованных нейролептиков во всех случаях отнесено на 100 койко-дней, проведенных пациентами за соответствующий период в стационаре в целом.

**Результаты.** Сравнительный анализ показал, что на протяжении трех лет (2009–2012 гг.) доля финансовых затрат на приобретение нейролептических препаратов для больницы имеет тенденцию к повышению с 31,1 до 37,1 %. В структуре нейролептиков доля атипичных нейролептиков сохранилась практически на неизменном уровне 21–22 %. Среди препаратов на протяжении трех лет первое место занимает зуклопентиксол, на долю которого приходится 23,3 % финансовых затрат, на втором месте — рисперидон — 13,49 %. За прошедший период отмечается аналогичный рост затрат на приобретение сертиндола на 10,1 % и хлорпромазина на 3,46 %. Снижение доли затрат наиболее выражено для препаратов флуфеназина на 5,49 % и левомепромазина 3,48 %. При анализе утилизации нейролептиков лидирующие позиции занимает хлорпромазин 39,38 % и галоперидол 25,27 %, при стабильном уровне использования атипичных нейролептиков. В динамике за три года доля потребленного хлорпромазина сократилось на 8,4 %, доля галоперидола и хлорпромазина возросла на 3 %. Анализ потребления нейролептиков за изучаемый период с использованием АТС/DDD методологии выявил более чем двухкратный рост потребления нейролептиков (17,2 до 35,5 DDD на 100 койко-дней), причем большей частью за счет роста потребления хлорпромазина на 7,01 и клозапина на 5,1 DDD на 100 койко-дней.

**Выводы.** Отмечается рост потребления типичных нейролептиков N05AA01 хлорпромазина и N05AD01 галоперидола, при стабильном потреблении атипичных нейролептиков, что во многом обусловлено низким качеством оказания медицинской помощи и социальной реабилитации на амбулаторно-поликлиническом этапе. В тоже время ограниченность бюджетного финансирования в определенной мере влияет на характер использования нейролептиков и продвигает предпочтения к большим нейролептикам, более доступным в ценовом диапазоне.

### Сравнительная оценка ноотропного действия препаратов гинкго двулопастного

Д. В. Корчагина, А. В. Дубищев,

В. А. Куркин, А. В. Куркина

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

**Цель.** Обосновать целесообразность создания импортозаменяющих ноотропных препаратов на основе лекарственного растительного сырья *Ginkgo biloba* L. (листья).

**Методы.** Оценивали действие настойки гинкго двулопастного и препарата «Танакан» в дозе 100 мг/кг на поведение белых крыс в тесте условного рефлекса активного избегания (УРАИ). Препараты, предварительно разведенные дистиллированной водой, вводили внутривенно через зонд один раз в сутки на протяжении четырех дней: за день до выработки УРАИ и в последующие дни эксперимента. Контрольная группа получала дистиллированную воду с добавлением спирта в эквивалентной массе для данной дозы фитопрепаратов. Животных подвергали электрошолевому воздействию в камере с полом из металлических прутьев до момента нахождения безопасной площадки. УРАИ считался выработанным, если животное оставалось на безопасной площадке в течение 1 мин после обучения. Для анализа ноотропного действия оценивали УРАИ по количеству обученных животных через 24 и 48 ч, а также время повторного поиска безопасной площадки через 48 ч.

**Результаты.** Количество обученных крыс через 24 ч в контроле составило 30 %, в случае изучаемых препаратов 50 %. Через 48 ч количество обученных животных в контроле не изменилось (30 %), в опытных группах составило 60 %. При этом время поиска безопасной площадки по сравнению с контролем сокращалось в 5 раз в случае настойки гинкго ( $P < 0,01$ ) и в 4,2 раза ( $P < 0,01$ ) в опыте с танаканом, что свидетельствует о значительном повышении концентрации внимания животных.

**Выводы.** Ноотропное действие настойки гинкго двулопастного сопоставимо с эффектом импортного дорогостоящего препарата «Танакан» (Beaufour Ipsen, Франция). Это свидетельствует о перспективности создания и использования в качестве ноотропных средств альтернативных отечественных фитопрепаратов на основе сырья *Ginkgo biloba* L.