

© Жабоедова Н.В., Загорій Г.В., Ходаківський О.А.

УДК: 615.21.03:547.5:616-005.4

¹Жабоедова Н.В., ²Загорій Г.В., ³Ходаківський О.А.

¹Чернігівська обласна лікарня, відділення мікрохірургії ока (вул. Волковича, 25, м. Чернігів, 14029, Україна); ²Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна); ³Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, науково-дослідна лабораторія з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук "ФАРМАДАР" (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

СКРИНІНГ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРОМИСЛОВОГО ЗРАЗКА АМПУЛЬНОГО РОЗЧИНУ 1-АДАМАНТИЛЕТИЛОКСИ-3-МОРФОЛІНО-2-ПРОПАНОЛУ ГІДРОХЛОРИДУ ("АДЕМОЛ") НА МОДЕЛЯХ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ЗА ГЕМОРАГІЧНИМ ТИПОМ

Резюме. *Результати скринінгу церебропротекторної активності промислового зразка ампульного розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду - "Адемолу", порівняно із референсними препаратами: німодипіном, амантадином або магнію сульфату на двох моделях геморагічного інсульту, а саме субарахноїдальному та внутрішньомозковому крововиливу показали, що досліджуваному похідному адамантану притаманний захисний вплив на ішемізований головний мозок. За своєю ефективністю в умовах інтрацеребральної геморагії він вірогідно переважав розчини магнію сульфату та амантадину сульфату (48 год на моделі внутрішньомозкового крововиливу), не поступаючись при цьому німодипіну.*

Ключові слова: 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид ("Адемол"), геморагічний інсульт, церебропротекція.

Вступ

Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є важливою медико-соціальною проблемою, вони складають суттєву частку в структурі захворюваності та смертності населення і призводять до зростання показників первинної інвалідності. Летальність від судинних захворювань головного мозку незначно поступається смертності від кардіоваскулярних захворювань та злоскісних новоутворень будь-якої локалізації. За гостротою розвитку, перебігом та наслідками порушень мозкового кровообігу найбільш драматичним є геморагічний інсульт (ГІ). Серед загальної кількості випадків ГІ частка пацієнтів із внутрішньомозковим крововиливом (ВМК) становить 17%, решту займає субарахноїдальний крововилив (САК). Причому, близько 30-35% помирають у перші 30 днів та половина цієї частини хворих - у перші 2 доби [2].

У патогенезі ураження мозкової тканини після крововиливу значну роль відіграє ціла низка факторів. Так, при ВМК гематома призводить до стиснення навколишньої речовини головного мозку, що супроводжується зниженням у цій ділянці локального мозкового кровотоку та розвитком вторинного ішемічного ушкодження. Одним із чинників, що суттєво погіршує мозкову перфузію в умовах САК, є рефлекторний церебровасоспазм, розвиток якого є закономірною відповіддю системи гемостазу, яка направлена на зменшення потрапляння крові в субарахноїдальний простір. Однак, в подальшому, дане явище відіграє виключно негативну роль, оскільки супроводжується розвитком тотальної вторинної церебральної ішемії та зниженням кровопостачання мозку [6, 7]. Ішемія навколо зони крововиливу запускає типові патобіохімічні каскади в нейронах: зміни метаболізму глутамату та кальцію, вільно-ради-

кальні реакції, перекисне окислення ліпідів, надлишкове утворення оксиду азоту, активацію астро- та мікрогліального клітинних пулів та пов'язані з цими змінами імунні зрушення. Також ситуацію погіршує наслідок крововиливу - накопичення каталітично активного заліза як найбільш потужного клітинного окисника, що інтенсифікує процеси перекисного окислення ліпідів та стимулює утворення великої кількості вільних радикалів.

На сьогоднішній день існують певні труднощі у ранній діагностиці ГІ, зокрема у забезпеченні своєчасної нейровізуалізації. Ще більші проблеми виникають після верифікації діагнозу і вибору подальшої тактики лікування. Одним із можливих варіантів ведення таких хворих є якомога раннє оперативне втручання. Однак, існує цілий ряд обмежень для хірургічного видалення гематом. Зокрема не вважається за доцільне проведення оперативного втручання у хворих, які перебувають у коматозному стані та пацієнтів з малими гематомами без порушень свідомості. Поряд з цим, на сьогоднішній день специфічних медикаментозних методів лікування ВМК не існує. Згідно уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації "Геморагічний інсульт: внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив", розробленого колективом спеціалістів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України (Наказ від 17 квітня 2014 року № 275), який ґрунтується на адаптованих клінічних настановах, заснованих на доказовій медицині [6, 7], на сьогодні відсутні дані стосовно ефективності лікування ГПМК за допомогою нейропротекторних та ноотропних лікарських засобів, а введення цих лікарських засобів на догоспітальному етапі не ре-

комендоване. Саме тому, перспективним є пошук, розробка та впровадження у практичну ангіоневрологію препаратів, що володіють доведеною нейропротективною активністю. Відсутність еталонного церебропротекторного засобу (з позицій доказової медицини, в певній мірі, до цієї категорії можна було б віднести німодипін при САК), захисні властивості якого б виразно проявлялись, як в умовах ішемічного, так і геморагічного інсульту не дає змогу проводити недиференційовану терапію інсульту в перші години після розвитку судинно-мозкової катастрофи. Більш того, не для всіх церебропротекторних засобів проводили обґрунтування їх ефективності на декількох морфологічних типах ГПМК, що, безумовно, є недостатнім для екстраполяції отриманих результатів на інші варіанти розвитку гострої церебральної ішемії.

Доцентом кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, д. мед. н. Ходаківським О.А. була доведено наявність у одного із похідних адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду ("Адемом") церебропротекторної активності на моделях ішемічного інсульту, а також встановлений комплексний механізм його захисної дії на головний мозок в умовах даного патологічного стану [3]. Нейропротекторна дія "Адемому" пов'язана з модулювальним впливом на активність NMDA-рецепторів [4], стимуляцією кровопостачання головного мозку, усуненням енергодефіциту, метаболічного ацидозу, оксидативного ушкодження нейронів коригувальним впливом на обмін монооксиду азоту, збереженням цитоархітектоніки кори мозку, у тому числі, за рахунок зменшення апоптозу [3]. Незважаючи на той факт, що ішемічний та ГІ мають суттєві відмінності у патогенезі свого розвитку та принципово різні підходи до терапії, обидва стани об'єднує наявність глутаматної ексайтотоксичності, яка зрештою і визначає реалізацію нейрональної смерті при цих станах. Відтак, можливості первинної нейропротективної терапії для різних варіантів ГПМК є тотожними, особливо у розрізі недиференційованого лікування до верифікації підтипу інсульту.

Мета: провести скринінг з подальшою оцінкою величини церебропротекторної активності у похідного адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду ("Адемом") в умовах модельного геморагічного інсульту.

Матеріали та методи

Досліджували промисловий зразок 1,0% ампульного розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (Адемом "Дарниця", Україна) для внутрішньовенних ін'єкцій (рис. 1).

Скринінгові дослідження умовно-ефективної церебропротективної дози "Адемому" та оцінку його захисних властивостей на ішемізований головний мозок проводили в умовах експериментального ГІ: внутрішньомозкового та субарахноїдального крововиливів (ВМК та

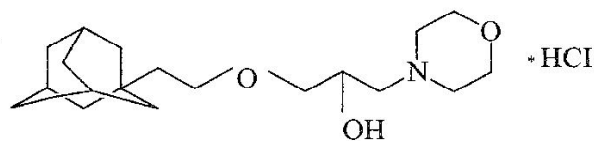


Рис. 1. Структурна будова "Адемому" (1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду).

САК). ВМК середнього ступеня тяжкості моделювали шляхом введення у внутрішню капсулу головного мозку (стереотаксичні координати проєкції: H=7,0 мм, L=3,0 мм, A=1,5 мм від брегми) аутокрові (20 мкл/100 г) [5]. САК створювали ін'єкцією через катетер у субарахноїдальний простір (трепанацийний отвір локалізувався у місці аналогічному до попередньої моделі ВМК) гепаринізованої аутокрові (0,1 мл/кг).

Обидві моделі віддзеркалюють клінічну картину ГІ, і є адекватними для доклінічного вивчення потенційних нейропротекторних речовин [1].

У якості референс-препаратів використовували блокатор поліамінового сайту NMDA-рецепторів розчин амантадину сульфату ("ПК-мерц", Мерц Фарма, Німеччина), 10 мг/кг в/в та іонотропний блокатор NMDA-рецепторів розчин магнію сульфату ("Магнія сульфат-Дарниця" Дарниця, Україна), 250 мг/кг. Вибір амантадину сульфату пов'язаний не тільки із його тотожним до "Адемому" впливом на активність NMDA-рецепторів, а й подібністю будови - обидва містять адамантанове ядро. Порівняння величини церебропротекторних ефектів із магнієм сульфатом є також обґрунтованим, оскільки у цих препаратів схожий механізм дії на формування глутаматної ексайтотоксичності - "Адемом" є антагоністом/агоністом поліамінового сайту NMDA-рецепторів із швидкою кінетикою його блокади/деблокади. Короткотривала блокада потенціал-залежним способом кальцієвих каналів нейрональних мембран іонами магнію характерна для розчину магнію сульфату. При САК, одним із препаратів порівняння було використано розчин німодипіну дозою 30 мкг/кг в/в ("Німотоп" Bayer Pharma, Німеччина). На сьогодні, німодипін згідно позицій доказової медицини, визнано чи не є єдиним нейропротектором із доведеною ефективністю при ГІ. За даними Європейської інсультної організації [6, 7], рекомендації якої ґрунтуються на результатах міжнародних багатоцентрових рандомізованих досліджень, німодипін за рахунок спроможності зменшувати вторинний церебровазоспазм при САК достовірно зменшує летальність пацієнтів. Враховуючи позитивний модулювальний вплив німодипіну на формування провідної патогенетичної ланки гострої церебральної ішемії, а саме глутаматної ексайтотоксичності через блокувальний вплив на функціонування кальцієвих каналів, вибір даного препарату в якості референсного для оцінки ефективності "Адемому", в першу чергу як нейропротектора, що має вплив на аналогічний процес, є цілком доречним.

На першому етапі, при встановленні умовно-ефективної дози "Адемолу" на моделі САК, його вводили в лікувальному режимі дозою 2 мг/кг, яка забезпечує максимальну реалізацію його захисних ефектів на ішемізований головний мозок [3]. Згідно рекомендацій по доклінічному дослідженню перспективних нейропротекторів [1] для встановлення умовно ефективної дози, сполуки, які виявились активними та співставимими з референс-препаратами, необхідно дослідити у різному діапазоні доз, шляхом підвищення та зменшення у 1,5-3 рази тієї дози, в якій вперше було відмічено максимальний захисний ефект. Відповідно до цього постулату ампульний розчин "Адемолу" додатково досліджували у дозах 1 мг/кг та 5 мг/кг.

Зважаючи на те, що переважна більшість хворих поступає до спеціалізованого лікувального закладу через 40-90 хв. з моменту розвитку судинної катастрофи та особливості патогенезу ГІ, лікування розпочинали через 1 годину після моделювання відповідного патологічного стану з кратністю введення досліджуваних препаратів 2 рази на добу.

Всі препарати вводили внутрішньовенно (в/в) у попередньо катетеризовану (катетер внутрішньовенній "УНОФЛОН" 22 G, Індія) стегнову вену за допомогою інфузоматної системи В. Braun McGaw (Німеччина) упродовж 4 год. Під час інфузії тварина знаходилась у вільному положенні у спеціальній камері-пеналі (ВІОРАК, США), яка використовується для проведення подібних маніпуляцій. Введення препаратів із коротким періодом напіввиведення (магнію сульфат, німодипін) за допомогою інфузоматної системи має низку переваг перед їх внутрішньоочеревинним застосуванням, зокрема створюється пікова концентрація препарату в крові, яка підтримується упродовж певного тривалого проміжку (під час інфузії), що наближає умови проведення експериментальної фармакотерапії до клінічних. У випадку застосування німодипіну, згідно до інструкції-виробника, інфузоматна система була затемнена.

Отримані дані обробляли за допомогою показника кутового перетворення Фішера, який використовується при обліку результатів в альтернативній формі (летальність).

Результати. Обговорення

Як видно із даних, представлених у таблиці 1, в умовах модельного САК "Адемолу", так само, як і амантадину сульфат або німодипін є носіями церебропротекторної активності, на що вказувало вірогідне зниження на тлі їх внутрішньовенної інфузії показника летальності щурів відносно тварин групи контрольної патології. Виразні нейропротекторні властивості продемонстрував "Адемолу" дозою 2 мг/кг в/в. Так у критичний період експерименту (36 год) спостереження летальності становила 10% проти 60% у контролі. Курсове введення "Адемолу" протягом 5 днів з моменту

Таблиця 1. Порівняльний вплив "Адемолу" в різному діапазоні доз, німодипіну, амантадину та магнію сульфату на динаміку летальності щурів з модельним субарахноїдальним крововиливом (n=10).

Умови досліджу	Термін, год.					
	24	36	48	72	96	120
Псевдоперевані щурі	0	0	0	0	0	0
САК + NaCl, 2 мл/кг	20	50	60	70	80	100
САК + "Адемолу", 1 мг/кг	10	30#	40	40*#	70	90
САК + "Адемолу", 2 мг/кг	0	10*#	10*#	30*#	40*#	60*#
САК + "Адемолу", 5 мг/кг	10	40	40	40*#	60	90
САК + німодипін, 30 мкг/кг	0	20*#	30*#	40*#	50*	70*
САК + амантадину сульфат, 10 мг/кг	0	20*#	30*#	40*#	50*	80
САК + магнію сульфат, 250 мг/кг	20	60	60	70	70	100

Примітки: 1.* - $p < 0,05$ відносно контролю; 2. # - $p < 0,05$ відносно магнію сульфату (250 мг/кг).

відтворення патології дозою 2 мг/кг забезпечило зменшення летальності щурів в кінці терміну спостереження відносно контролю на 40% ($p < 0,05$). Застосування з лікувальною метою "Адемолу" дозами 1 та 5 мг/кг в/в виявилось менш ефективним порівняно із дозою 2 мг/кг. Так наприкінці терміну спостереження (120 год, 5 доба) введення "Адемолу" дозами більшими або меншими за 2 мг/кг, хоча і супроводжувалось зменшенням смертності тварин із САК відносно контролю, однак воно, на відміну від ефекту, який мав місце на тлі дози 2 мг/кг було недостовірним. Аналогічне недостовірне зниження летальності щурів з ВМК мало місце і в критичний період експерименту. Варто підкреслити, що "Адемолу" дозою 1 та 5 мг/кг на 72 год САК, подібно до дози 2 мг/кг сприяв вірогідній деескалації летальності тварин (в середньому на 60%), однак на тлі їх подальшого застосування підвищення виживаності виявилось недостовірним. Таким чином, аналізуючи ступінь вірогідного зниження летальності щурів із САК на тлі в/в інфузії Адемолу в різному діапазоні доз (1, 2 або 5 мг/кг) за цим критерієм можна зробити висновок, що найбільш виразна деескалація показника смертності тварин із даною патологією мало місце саме при його застосуванні саме дозою 2 мг/кг, яку можна вважати умовно-ефективною. Саме в цій дозі, "Адемолу" за своїм фармакодинамічним проявом (підвищення виживаності) співставлявся із німодипіном та амантадином сульфатом.

Модельна інтрацеребральна геморагія середнього ступеня важкості впродовж перших 4 днів експерименту супроводжується прогресуючим зростанням показника летальності щурів. Отримані результати цілком співпадають із даними, що були отримані іншими дослідниками при вивченні впливу різних об'ємів інтра-

Таблиця 2. Вплив "Адемола", амантадину та магнію сульфату при внутрішньовенній інфузії на летальність щурів з інтрацеребральною геморагією середнього ступеня важкості.

Термін, год	Летальність, абс./%					
	Псевдооперовані тварини+ 0,9% NaCl (2 мл/кг), n=30	ВМК+ 0,9% NaCl (2 мл/кг), n=46 (контрольна група)	ВМК+ "Адедол" (2 мг/кг), n=34	ВМК+ німодипін (30 мкг/кг), n=38	ВМК+ амантадину сульфат (10 мг/кг), n=47	ВМК+ магнію сульфат (250 мг/кг), n=41
12	0 / 0%	4 / 8,7% @	0 / 0%	0 / 0%*#	0 / 0%*#	2 / 4,9% @
24	0 / 0%	8 / 17,4% @	0 / 0%*#	0 / 0%*#	1 / 6,4%*#	6 / 14,6% @
48	0 / 0%	10 / 21,7% @	0 / 0%*#&	3 / 7,9% @*#	4 / 8,5%*#	9 / 22% @
72	0 / 0%	12 / 26,1% @	2 / 5,9% @*#	4 / 10,5%*#	7 / 21,1% @*	10 / 24,4% @
96	0 / 0%	14 / 30,4% @	4 / 11,8%*#	5 / 13,2% @*	8 / 21,1% @	11 / 27,5% @

Примітки: ВМК - внутрішньомозковий крововилив; @ - $p < 0,05$ відносно псевдо оперованих тварин; * - $p < 0,05$ відносно контролю; # - $p < 0,05$ відносно магнію сульфату (250 мг/кг в/о); & - $p < 0,05$ відносно амантадину сульфат (10 мг/кг в/о).

церебрально введеної аутокрові на перебіг ГІ у щурів [5]. Через 24 год після введення аутокрові показник летальності щурів з ВМК склав 17,4%, а на 2, 3 та четверту добу відповідно 21,7; 26,1 та 30,4%. У подальшому, впродовж наступних 17 діб спостереження (до 21 доби експерименту з моменту моделювання ВМК), летальність тварин не відмічалась (табл. 2)

Як видно із даних, представлених у таблиці, при модельному ВМК усі досліджувані препарати, за винятком магнію сульфату, сприяли вірогідному зменшенню показника летальності тварин в умовах даного патологічного стану, що вказувало на наявність у них церебропротекторного ефекту.

Однак, за величиною захисного впливу на ішемізований головний мозок вони мали певні якісні відмінності. Найбільш потужні нейропротекторні властивості продемонстрував "Адедол" та "Німодипін", забезпечуючи 100% церебропротекторний захист упродовж перших 24 год (показник летальності у групах тварин, які отримували ці препарати дорівнював 0% проти 17,4% у контролі). Упродовж 48 год спостереження у щурів із ВМК, яким проводили терапію "Адемолом" не було відмічено жодного летального випадку, на відміну від лікування німодипіном та амантадином сульфатом, де смертність тварин з ВМК сягала, відповідно, 7,9 та 8,5%. За величиною церебропротекторної дії в зазначений термін експериментального ГІ "Адедол" (2 мг/кг в/в) вірогідно перевершував амантадину та магнію сульфат, який проявив низьку ефективність не тільки в критичний період, а й упродовж усього терміну спостереження. Курсова інфузія упродовж 4 діб ВМК розчинів "Адемола" та німодипіну, на відміну від амантадину або сульфату терапії забезпечила вірогідне зменшення летальності щурів наприкінці терміну спостереження відносно тварин групи контрольної патології в середньому відповідно на 88,2% та 86,2% ($p < 0,05$).

Таким чином, характеризуючи результати проведеного дослідження присвяченого скринінгу церебропротекторної активності з подальшою оцінкою ступеня виразності цього ефекту у промислового зразка

ампульного розчину "Адемола" порівняно з референсними препаратами німодипіном, амантадином або магнію сульфату на двох моделях ГІ, а саме субарахноїдальному та внутрішньомозковому крововиливу можна зробити висновок, що похідному адамантану притаманний захисний вплив на ішемізований головний мозок. За своєю ефективністю він вірогідно переважає розчини магнію сульфату, амантадину сульфату (48 год ВМК), не поступаючись німодипіну.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При експериментальному ГІ у щурів застосування ампульного 1,0% розчину розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду ("Адедол") у діапазоні доз від 1 до 5 мг/кг сприяло підвищенню виживаності щурів, яке мало для всіх досліджуваних доз вірогідне ($p < 0,05$) значення на 72 год ВМК. При інфузії "Адемола" із розрахунку 1 або 5 мг/кг летальність зменшилась в середньому на 60, а при застосуванні 2 мг/кг на 70% відповідно.

2. В умовах модельного субарахноїдального або внутрішньомозкового крововиливу інфузія щурам промислового зразка ампульного 1,0% розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду ("Адедол") умовно-ефективною дозою 2 мг/кг супроводжувалась вірогідним зменшенням летальності тварин відносно групи контрольної патології і за своєю ефективністю співставлялась із німодипіном (30 мкг/кг), перевершуючи ефективність амантадину сульфат (48 год ВМК) та магнію сульфат у всі періоди спостереження.

Зважаючи на виразні церебропротективні властивості промислового зразка ампульного 1,0% розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду ("Адедол") в умовах різних підтипів ГІ, що проявилось зростанням виживаності тварин із субарахноїдальним або внутрішньомозковим крововиливом доцільним та обґрунтованим є встановлення механізмів його захисного впливу на ішемізований головний мозок на обраних моделях інсульту.

Список літератури

1. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: метод. Рекомендации / [И.С.Чекман, Ю.И.Губский, И.Ф.Беленичев и др.]. - Киев, 2010. - 81с.
2. Особенности эпидемиологии инвазивности при заболеваниях нервной системы в Украине: клинико-экспертные сопоставления (10-летний украинский опыт) / В.А.Гонлик, Н.А.Гондуленко, Е.Н.Мороз [и др.] // Укр. вісник медико-соціальної експертизи. - 2014. - №1 (11). - С.14-21.
3. Ходаківський О.А. Патогенетичне обґрунтування доцільності викорис-
- тання нових похідних адамантану при експериментальній терапії гострої ішемії головного мозку та міокарда (експерим. дослідження): автореф. дис. ... д. мед. н.: спец. 14.03.05 - фармакологія / О.А.Ходаківський. - Одеса, 2014. - 24с.
4. Ходаківський О.А. Характеристика протиішемічних та мнемотропних властивостей адамантану при модельному гострому порушенні мозкового кровообігу / О.А.Ходаківський // Фізіологічний журнал. - 2013. - Т.59, №5. - С.71-77.
5. Ярош О.К. Метод відтворення інтрацеребральної геморагії у білих щурів / О.К.Ярош, С.В.Кириченко, С.П.Халимончик [та ін.] // Кровообіг та гемостаз. - 2005. - №1. - С.77-81.
6. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Ass. / L.V.Morgenstern, J.C.Hemphill 3rd, C.Anderson Carhuapoma [et al.] // Stroke. - 2010. - Vol.41. - P.2108-2129.
7. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Ass. / E.S.Jr.Connolly, A.A.Rabinstein, J.R.Carhuapoma [et al.] // Stroke. - 2012. - Vol.43. - P.1711-1737.

Жабоедова Н.В., Загорий Г.В., Ходаковский А.А.

СКРИНИНГ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПРОМЫШЛЕННОГО ОБРАЗЦА АМПУЛЬНОГО РАСТВОРА 1-АДАМАНТИЛТИЛОКСИ-3-МОРФОЛИНО-2-ПРОПАНОЛ ГИДРОХЛОРИДА ("АДЕМОЛА") НА МОДЕЛЯХ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО ГЕМОРАГИЧЕСКОМУ ТИПУ

Резюме. Результаты скрининга церебропротекторной активности промышленного образца ампульного раствора 1-адамантилтилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлорида - "Адемола", в сравнении с референсными препаратами: нимодипином, амантадином или магнием сульфатом на двух моделях геморрагического инсульта, а именно субарахноидальном и внутримозговом кровоизлиянии показали, что исследуемому производному адамантана присуще защитное влияние на ишемизированный головной мозг. По своему действию "Адемола" достоверно превышал церебропротекторные эффекты растворов магния сульфата и амантадина сульфата (состоянием на 48 ч при внутримозговом кровоизлиянии), не уступая при этом нимодипину.

Ключевые слова: 1-адамантилтилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлорид ("Адемола"), геморрагический инсульт, церебропротекция.

Zhaboiedova N.V., Zagorii G.V., Khodakovskiy A.A.

SCREENING CEREBROPROTECTIVE PROPERTIES OF INDUSTRIAL DESIGNS AMPOULE SOLUTION 1-ADAMANTILOXY-3-MORFOLINO-2-PROPANOL HYDROCHLORIDE ("ADEMOL") ON THE MODEL OF ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT BY HEMORRHAGIC TYPE

Summary. The results of screening cerebroprotective activity of the industrial design ampoule solution of 1-adamantiloxy-3-morfolino-2-propanol hydrochloride - "Ademol" compared to the reference drug, nimodipine, amantadine or magnesium sulfate on 2 models of hemorrhagic stroke, such as subarachnoid and intracerebral hemorrhage showed that studied adamantane derivatives inherent protective effect on ischemic brain. For his performance, he probably dominated solutions of magnesium sulfate, amantadine sulfate (48 hours for intra cerebral hemorrhage model) without giving with nimodipine.

Key words: 1-adamantiloxy-3-morfolino-2-propanol hydrochloride ("Ademol"), hemorrhagic stroke, cerebral patronage.

Рецензент: д.мед.н., профессор Волощук Н.І.

Стаття надійшла до редакції 9.11.2015 р.

Жабоедова Наталія Валеріївна - лікар-офтальмолог відділення мікрохірургії ока Чернігівської обласної лікарні; +38 050 220-87-37; dmitriy_med@icloud.com

Загорий Гліб Володимирович - д. фарм. н., професор кафедри промислової, клінічної фармації та клінічної фармакології НМАПО ім.П.Л.Шупика; +38 044 467-14-13; prkafedra@yandex.ru

Ходаківський Олексій Анатолійович - д. мед. н., завідувач Науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук "ФАРМАДАР", Радник Генерального директора по науці фармацевтичної фірми "Дарниця", доцент кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38 098 791-05-33; aleksey.hodakovskiy@bk.ru

© Тодоріко Л.Д., Сем'янів І.О., Бесединська О.В.

УДК: 616.36-018-02:616.24-002.5-085.281.015.8

Тодоріко Л.Д., Сем'янів І.О., Бесединська О.В.

ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" (вул. Театральна, 2, м. Чернівці, 58000, Україна)

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Резюме. Морфологічне дослідження печінки у хворих на туберкульоз легень продемонструвало, що у таких пацієнтів