

Реферат

ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ КОСТИ У КРЫС СО СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМОЙ ПРИ КОРРЕКЦИИ НАНОЧАСТИЦАМИ

Панасюк Я. В.

Ключевые слова: остеорегенерация, остеорезорбция, костный дефект, наноаквахелаты, ловастатин, наночастицы.

В статье изложены результаты полученных гистологических исследований большеберцовой кости у крыс, которым создан травматический костный дефект в проксимальном отделе на фоне лечения ловастатином, наночастицами ловастатина, наноаквахелатами и их комбинацией. Отметим четкую тенденцию к содействию развития инфильтративно-продуктивного воспалительного процесса на начальных этапах остеорегенерации именно при применении смеси наноматериалов и формирование костной мозоли в соответствующие сроки у животных с предложенной комбинацией препаратов.

Summary

HISTOMORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF STRUCTURAL BONE COMPONENTS IN RATS WITH SKELETAL TRAUMA UNDER CORRECTION WITH NANOPARTICLES

Panasiuk Ya. V.

Key words: osteoregeneration, osteoresorption, bone defect, nanoaquachelates, lovastatin, nanoparticles.

The article presents the results obtained by histological study of tibial bone in rats that were subject to traumatic bone defect in the proximal part with following treatment with lovastatin, lovastatin nanoparticles, nanoaquachelates and their combination. A pronounced trend in promoting the development of productive infiltrative-inflammatory process in the early stages of osteoregeneration is observed under the combined application of nanomaterials. This approach promotes callus formation in the animals within the normal terms.

УДК 615.217.017: 611.664

Самура І.Б., Григор'єва Л.В., Романенко М.І.

ТОКОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ 8-ЗАМІЩЕНИХ 7-В-ГІДРОКСИ- γ -(2'-МЕТИЛФЕНІЛОКСИ) ПРОПІЛКСАНТИНУ

Запорізький державний медичний університет

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Серед найважливіших проблем сучасного акушерства одне з перших місць посідає проблема невиношування вагітності, що складає 10-25% від усіх вагітностей. З метою пошуку нових нетоксичних токолітичних лікарських засобів та вивчення певних механізмів їх дії, здійснили дослідження гострої токсичності та впливу 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропілксантину на скорочувальну функцію міометрію. Проведені дослідження виявили, що більшість досліджуваних сполук володіють токолітичною активністю, яка знаходилась в діапазоні від 10,2 до 41,6%. Найбільш перспективна сполука в даному ряду, 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантин в дозі 59,8 мг/кг, зменшувала амплітуду і частоту скорочувань міометрію на 41,6 та 22,8% відповідно. Токолітична активність 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантину перевищувала референс-препарати – гініпрал, еуфілін та інстенон в гострих умовах експерименту in vivo, що свідчить про наявність у цієї сполуки прямої спазмолітичної дії та значної терапевтичної ширини. 7- β -Гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантин, як нетоксична речовина з токолітичними властивостями, може стати джерелом для створення нового високоєфективного токолітичного препарату для лікування невиношування вагітності.

Ключові слова: похідні ксантину, біометрій, інстенон, еуфілін, гініпрал.

Дана робота є фрагментом НДР ЗДМУ «Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості ксантинових ксенобіотиків», № держ. реєстрації 1Н15.00.02.01.

Вступ

Невиношування вагітності є не тільки медичною, але й важливою соціальною та демографічною проблемою, що зумовлено низьким рівнем народжуваності та відсутністю зниження частоти невиношування як в нашій країні, так і за кордоном [2,6,10,12]. Понад 30-40% випадків перинатальної патології та смертності пов'язані або зумовлені передчасними пологами. Актуальність невиношування вагітності зумовлена не лише медичними, але й соціальними факторами, оскільки призводить до зниження народжуваності та

впливає на фізичне й психічне здоров'я жінок, стан їх сімейного благополуччя, працездатність. Згідно з даними офіційної статистики, в Україні склалася серйозна демографічна ситуація (загальні національні коефіцієнти народжуваності і смертності у 2015 р. дорівнювали 10,72 та 14,46 відповідно). На теперішній час приділяється велика увага до вирішення актуальних питань діагностики, лікування та профілактики еклампсії. Еклампсія, провідна причина материнської захворюваності та перинатальної смертності, що ініціює як неналежну імунну відповідь на імплан-

тацію трофобласту, порушує імплантацію та плацентарну циркуляцію. Погіршення перфузії плаценти генерує супероксид-аніони, а також анти-ангіогенні фактори і цей ланцюг подій веде до порушення ендотеліальної функції, та материнської захворюваності, такої як гіпертензія, пошкодження нирок та протеїнурія [14]. Втрата нирками антикоагулянтних протеїнів та подальший гіперкоагулянтний стан, поряд з ендотеліальною дисфункцією, прискорює подальше прогресування хвороби до розвитку еклампсії. У зв'язку з великою значністю цієї проблеми продовжується пошук ефективних і безпечних для матері та плода способів обґрунтованої профілактики та лікування різних форм цієї патології [1,4,8,10].

Одним із пріоритетних напрямків фармакологічного пошуку нових високоєфективних біологічно активних речовин для лікування захворювань різної етіології і патогенезу є розробка лікарських засобів метаболічної природи. Похідні пурину є природними метаболітами та приймають активну участь в регулюванні різноманітних фізіологічних процесів [5,10]. В ряді досліджень показано, що деякі похідні пурину, зокрема еуфілін, інстенон, проявляють токолітичну активність [2], інші, зокрема пентоксифілін, покращують ендотеліальну функцію [7,9,11,13] та зменшують продукцію багатьох запальних цитокінів, рівень яких збільшується при еклампсії [6]. Терапевтичні ефекти метилксантинів, зокрема пентоксифіліну, пов'язані зі зменшенням пошкодження ішемія – реперфузії, посиленням вазодилатації та ендотеліальної функції, послабленням протеїнурії, пригніченням агрегації тромбоцитів та зниженням ризику передчасних пологів. Так, деякі метилксантини, зокрема пентоксифілін, попереджують розвиток еклампсії та гальмують прогресування захворювання. Головна роль в релаксації міометрію, викликаній похідними ксантину, відіграють іони Ca^{2+} [2,3,8,13]. Слід також зазначити інгібування метилксантинами фосфодіестерази та накопичення в цьому зв'язку цАМФ та цГМФ, що призводить до гальмування скорочувальної активності гладкої мускулатури [2,5,10].

Вищеперераховані властивості похідних ксантину обумовили проведення подальших досліджень цих сполук.

Мета дослідження

Вивчити гостру токсичність, токолітичну активність та провести порівняльний аналіз специфічної фармакологічної дії вперше синтезованих на кафедрі біохімії Запорізького державного медичного університету професором Романенко М.І. (зав. кафедри професор Александрова К.В.) 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантину на скорочувальну активність міометрію.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом досліджень були 5 сполучень в ряду 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантину (сполуки №№ 1-5). Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів, а чистота контролювалась методом тонкошарової хроматографії. Вивчення загальної дії і гострої токсичності досліджуваних сполук проведено на білих нелінійних щурах обох статей, вагою 180-240 г., по шість тварин у кожній групі. Досліджувані речовини у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твін-80, об'ємом не більше 1 мл, вводили одноразово внутрішньочеревно. Контрольній групі тварин аналогічним шляхом у відповідному об'ємі рідини вводили ізотонічний розчин натрію хлориду та Твін-80. Тварин утримували на стандартному кормовому раціоні. Спостереження проводили протягом 14-ти днів, звертали увагу на поведінкові реакції, нервово-м'язову збудливість, стан шкірного покриву, зміну маси тіла, характер виділень і тривалість життя [1]. ЛД₅₀ обчислювали за методом Літчфілда і Уїлкоксона з застосуванням критерію χ^2 .

Токілітичну активність досліджуваних 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантину вивчали на білих статевозрілих щурах-самках лінії Вістар вагою 180-220 г. Рухову активність матки оцінювали за величиною амплітуди і частоти біопотенціалів міометрію. Досліджувані речовини у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твін-80, вводили в дозі 0,05 ЛД₅₀ внутрішньочеревно. Дози препаратів порівняння (інстенон, еуфілін, гініпрал) розраховували так, щоб вони були адекватні терапевтичним дозам в перерахуванні на 1 кг маси тіла вагітної жінки. Усі досліджувані сполуки та препарати порівняння вводили внутрішньочеревно протягом 5 днів з 16-17 по 20-21 день вагітності.

Досліджували 9 груп по 7 тварин в кожній. Перші п'ять груп – вагітні щури, яким вводили досліджувані речовини, шоста група – вагітні щури, яким вводили інстенон в дозі 0,1 мл на тварину, сьома група – вагітні щури, яким вводили еуфілін в дозі 20 мг/кг, восьма група – вагітні щури, яким вводили гініпрал в дозі 2,5 мг/кг. Дев'ята група – контрольні вагітні щури, які отримували щоденні ін'єкції ізотонічного розчину хлориду натрію в дозі 0,1 мл на протязі 5 днів (з 16-17 по 20-21 день вагітності).

Реєстрацію біопотенціалів біометрію здійснювали за допомогою 4-канального електроенцефалографу ЕЕГП4-02 в гострих умовах експерименту *in vivo* згідно з методикою, розробленою В.В. Корховим і співавт. [4]. Електроди розташовували уніполярно, срібний електрод для реєстрації біопотенціалів вводили в ріг матки на 1,0-1,5 см латеральніше тіла матки. Індиферентний сталевий електрод вводили в лапку (підш-

кірно). Щурів наркотизували нембуталом (50 мг/кг внутрішньочеревно). Після уведення досліджуваних препаратів підраховували амплітуду (в мкВ) і частоту біопотенціалів дії на відрізок стрічки, пройденому за 20 сек. Швидкість руху стрічки була постійною і дорівнювала 7,5 мм/с.

При статистичній обробці даних в групах піддослідних тварин враховували фізіологічні коливання біопотенціалів міометрію у тварин контрольних груп.

При проведенні експериментальних досліджень щури знаходилися в стандартних умовах віварію у відповідності з положеннями і вимогами «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986 г.) і «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Киев, 2001) [1].

Отримані результати обчислювали з використанням методів варіаційної статистики на персональному комп'ютері із застосуванням комп'ютерних програм «Microsoft Excel 2003», «STATISTICA for Windows 6.0». Розраховували середні значення показників та стандартну похибку середньої. Статистичну значущість внутрішньогрупових відмінностей розраховували за критерієм Стьюдента [5].

Результати досліджень та їх обговорення

Первинну оцінку фармакологічної активності усіх синтезованих 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину проводили в альтернативній формі: враховували зміну поведінки, соматичну збудливість, деякі вегетативні реакції рухової активності, положення тіла, ходи, стану шкірного покриву та тривалість життя. Проведені дослідження показали, що ознаки токсичної дії виявлялися через 10-30 хвилин після введення токсичних доз досліджуваних речовин. Спостерігалась підвищена чутливість на зовнішній подразник (больовий, звуковий), настороженість, збережений рефлекс задирання голови при дотику до вусів. Зазначалося також незначне почастішання дихання, збліднення шкіри на відкритих ділянках (хвіст, вуха). Рогівка очей залишалася прозорою і вологою, зіниці звичайного діаметру, рогівковий рефлекс збережений. У деяких тварин хвіст був піднятий догори, що свідчило про порушення рефлексорної функції соматичних спинальних мотонейронів. Потім через 20-40 хвилин збудження змінювалося пригніченням. Тварини ставали малорухливими. Згодом розвивалася м'язова гіпотонія, і миші гинули від зупинки дихання та припинення серцевої діяльності. Досліджені сполуки №№ 4 і 5 мали дещо іншу характеристику центральної дії. Після їх введення рухова активність тварин знижувалася, температура тіла знижувалася в середньому на 1-2°C, колір шкіри на відкритих ділянках ставав синюшним, зменшувалися рогівкові рефлекс та швидкість реагування на зовнішні подразники. Це свідчило про наявність седативного

ефекту в спектрі фармакологічної дії цих речовин. Менш виражену заспокійливу дію виявляла сполука № 3. При її введенні спостерігалось зниження рухової активності, у деяких тварин була ослаблена реакція на звуковий та больовий подразник. Загибель наступала в різні періоди часу – від 15 хвилин до 48 годин після введення досліджуваних сполук. Однак, більша частина тварин загинула в перші 2-6 годин. Тварин, які загинули, препарували та проводили патоморфологічні дослідження, які не виявили у мишей достовірних змін маси серця, нирок і селезінки після одноразового введення досліджуваних речовин. Згідно з класифікацією К.К. Сидорова, всі досліджувані сполуки відносяться до малотоксичних та практично нетоксичних речовин ($LD_{50} = 475,0-1195,0$ мг/кг). Таке значення LD_{50} дозволяє віднести вказані сполуки при дослідженню шляху введення за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова до IV і V класів токсичності – практично нетоксичні речовини відповідно.

Результати комп'ютерного прогнозу видів фармакологічної активності за програмою PASS свідчать, що з високим ступенем ймовірності вперше синтезовані 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину (сполуки №№ 1-5) можуть проявляти токолітичні властивості, що стало підставою для проведення даних досліджень. Згідно результатів досліджень, наведених у таблиці, встановлено, що більшість 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину проявили токолітичну активність, яка знаходилась в інтервалі від 10,2 до 41,6%.

В першій серії експериментів після курсового уведення сполуки 1 в дозі 36,6 мг/кг амплітуда біопотенціалів міометрію знижувалась на 10-й хвилині на 23,7% при стабільній частоті скорочувань. Через 30 хвилин амплітуда була мінімальною, що супроводжувалось зниженням показників частоти. Відновлювання показників частоти біопотенціалів наставало на 60-й хвилині, а амплітуди – на 80-90 хвилині від моменту останньої ін'єкції сполуки.

В другій серії експериментів зниження амплітуди скорочувань спостерігали вже на 5-й хвилині після останньої ін'єкції сполуки № 2 при стабільній частоті скорочувань. Статистично вірогідні зміни амплітуди реєстрували на 10-й хвилині після початку спостереження. Дія сполуки продовжувалась на протязі 30 хвилин і виявлялась тільки в зниженні амплітуди при стабільній частоті скорочувань міометрію.

В серії експериментів виявлено, що сполука № 5, що містить у положенні 8 аміногрупу в дозі 59,8 мг/кг, проявляє значну токолітичну активність. Аналіз динаміки депресії величини амплітуди показав, що вже на 5-й хвилині після ін'єкції амплітуда біопотенціалів міометрію знижувалась на 8,5%. Максимальна депресія – на 41,6% зареєстрована на 30-й хвилині після уведення ($p < 0,001$). Частота скорочувань знижувалась в

середньому на 22,8% ($p < 0,01$). Необхідно відзначити, що за токолітичної активності сполука № 5 перевершувала препарат порівняння β_2 -адреноміметик гініпрал на 12,8% ($p < 0,05$) і була

порівнювана з іншими похідними ксантину – еуфіліном та інстеноном.

Таблиця
Вплив 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину на скорочувальну активність міометрію

№№ сполуки, доза	Біопотенціали матки	Час реєстрації з моменту останнього введення препарату, хвилини				
		5	10	30	60	90
1 36,6 мг/кг	I	97,2 \pm 3,1	78,5 \pm 2,3**	75,4 \pm 3,5**	89,6 \pm 5,2*	98,3 \pm 3,5
	II	97,2 \pm 4,5	96,0 \pm 2,5	79,8 \pm 4,2*	93,0 \pm 3,3	99,6 \pm 4,7
2 29,5 мг/кг	I	93,2 \pm 2,5	84,3 \pm 4,1*	78,5 \pm 2,3*	95,7 \pm 3,4	101,5 \pm 4,8
	II	98,2 \pm 3,1	101,2 \pm 5,1	102,8 \pm 5,3	98,9 \pm 5,4	101,7 \pm 5,2
3 23,8 мг/кг	I	90,2 \pm 2,1	78,7 \pm 3,8*	60,8 \pm 4,2***	78,1 \pm 2,3**	97,3 \pm 2,7
	II	95,5 \pm 4,2	92,5 \pm 4,1	78,8 \pm 5,0**	80,4 \pm 5,8*	96,3 \pm 5,8
4 42,3 мг/кг	I	92,1 \pm 2,7	70,2 \pm 5,4**	62,4 \pm 2,5***	82,4 \pm 4,0**	96,5 \pm 4,9
	II	95,2 \pm 5,1	91,4 \pm 6,1	70,2 \pm 4,3**	80,5 \pm 5,7*	98,2 \pm 4,0
5 59,8 мг/кг	I	91,5 \pm 2,4	64,1 \pm 5,2**	58,4 \pm 3,4***	80,2 \pm 3,7*	98,2 \pm 5,1
	II	94,2 \pm 3,2	92,2 \pm 2,7	78,2 \pm 3,9*	84,2 \pm 5,1*	97,2 \pm 2,9
Інстенон 0,1 мл	I	92,2 \pm 4,0	78,5 \pm 4,2*	67,2 \pm 3,9***	98,4 \pm 3,8	100,4 \pm 3,6
	II	96,7 \pm 4,0	94,2 \pm 5,1	75,2 \pm 3,0***	90,3 \pm 4,2	101,2 \pm 5,4
Еуфілін 20 мг/кг	I	90,2 \pm 4,2	68,4 \pm 5,4**	64,8 \pm 4,4***	78,3 \pm 5,8*	95,2 \pm 3,0
	II	97,5 \pm 5,2	102,4 \pm 6,2	85,6 \pm 1,7**	92,4 \pm 5,7	103,2 \pm 4,5
Гініпрал 2,5 мкг/кг	I	93,2 \pm 4,6	75,8 \pm 5,0**	70,2 \pm 5,2***	86,5 \pm 6,1*	98,5 \pm 6,5
	II	92,6 \pm 2,8	73,6 \pm 4,7**	70,5 \pm 6,2***	85,6 \pm 4,5*	98,3 \pm 4,2
Контроль	I	98,3 \pm 4,1	99,5 \pm 1,8	99,1 \pm 3,4	97,4 \pm 2,8	100,3 \pm 4,5
	II	99,7 \pm 4,4	99,7 \pm 2,4	100,5 \pm 2,9	99,5 \pm 5,2	98,5 \pm 2,0

Примітка: I – амплітуда, II – частота біопотенціалів міометрію.

Вихідний рівень 100%. Розрізнення статистично вірогідні при * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

В III і IV серіях експериментів помірну токолітичну активність проявили 8-заміщені 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину – сполуки №№ 3 і 4. Амплітуда біопотенціалів міометрію на фоні їх дії зменшувалась на 37,6 і 39,6% відповідно. Частота скорочувань зменшувалась після введення сполуки 3 на 29,8%, сполуки 4 – на 21,2%.

Після курсового введення інстенону депресія амплітуди і частоти біопотенціалів міометрію спостерігалась на 5-й хвилині після останньої ін'єкції і досягала максимуму на 30-й хвилині. Амплітуда біопотенціалів в цьому періоді спостережень знизилась на 33,8%, а частота – на 24,8% порівняно з вихідним рівнем.

Токоліз еуфіліном призводив до зниження амплітуди біопотенціалів на 5-й хвилині при стабільній частоті. Через 30 хвилин реєстрували максимальне зниження показників амплітуди і частоти – на 35,2% і 14,4% відповідно.

Після введення гініпралу спостерігали зниження амплітуди і частоти біопотенціалів міометрію на 5-й хвилині дослідження. Через 30 хвилин показники амплітуди і частоти були мінімальними. Відновлення амплітуди і частоти біопотенціалів міометрію до вихідного рівня наставало на 80-90-й хвилині після останньої ін'єкції.

Аналізуючи механізм дії досліджуваних сполук, необхідно відзначити участь декількох механізмів в реалізації їх ефектів. Поперед усе, блокада фосфодіестерази, накопичення цАМФ і зниження внаслідок цього концентрації повільного Ca^{2+} в міоцитах матки (цАМФ-залежний ефект), що притаманне для класу метилксантинів. Крім того, антиаритмічна активність деяких

8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) на моделях хлоридкальцієвих і аконітинових аритмій свідчить про інгібування Na^+/Ca^{2+} обміну (цАМФ-незалежний ефект).

Обговорюючи механізм дії метилксантинів, неможливо не згадати, що лікарські засоби цієї групи являються на теперішній час єдиним класом сполук, що чинять антагоністичну дію на пуринові рецептори. Встановлено, що в більшості випадків скорочувальний ефект пуринів (АТФ, аденозину та ін.) має простагландинопосереднюваний механізм, а деякі похідні ксантину інгібують біосинтез простагландинів [3, 11].

Таким чином, результати дослідження свідчать про наявність у досліджуваних 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину специфічної токолітичної активності.

Висновки

1. Похідне пурину 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину, що містить у восьмому положенні аміногрупу (сполука № 5), при внутрішньочеревному введенні у дозі 59,8 мг/кг пригнічувало скорочувальну активність матки, що проявлялося зниженням амплітуди та частоти біопотенціалів міометрію на 41,6% ($p < 0,001$) та 22,8% ($p < 0,01$) відповідно.

2. Токолітична активність 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантину перевищувала референс-препарати гініпрал, еуфілін та інстенон в гострих умовах експерименту *in vivo*, що свідчить про наявність у цієї сполуки прямої спазмолітичної дії та значної терапевтичної ширини.

3. Механізм токолітичної дії 7- β -гідрокси- γ -(2'-

метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантину обумовлений прямою спазмолітичною дією внаслідок блокади специфічної фосфодіестерази IV, блокуванням кальцієвого току та зменшенням вмісту внутрішньоклітинного Ca^{2+} .

Перспективи подальших досліджень

7-β-Гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантин, як нетоксична речовина з токолітичними властивостями, може стати джерелом для створення нового високоефективного нетоксичного токолітичного препарату для лікування невиношування вагітності.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Видавничий дім "Авіцена", 2001. – 528 с.
2. Жук С.И. Регуляция родовой деятельности и профилактика ее нарушений / С.И. Жук // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – № 4 (14). – С. 58-70.
3. Зиганшин А.У. Фармакологическая характеристика P2-рецепторов в матке человека / А.У. Зиганшин, А.П. Зайцев, А.Ф. Шамсутдинов // Бюл. эксперим. биол. – 2002. – № 3 (133). – С. 298-300.
4. Корхов В.В. Влияние инстенона на сократительную деятельность матки в эксперименте / В.В. Корхов, Е.В. Менгал, Е.А. Лесик, М.А. Петросян // Эксперим. и клин. фармакол. – 2000. – № 4 (63). – С. 32-34.
5. Лапач С.Н. Статистика в науке и бизнесе / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: «Морион», 2002. – 640 с.

Реферат

ТОКОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 8-ЗАМЕЩЕННЫХ 7-β-ГИДРОКСИ-γ-(2'-МЕТИЛФЕНИЛОКСИ) ПРОПИЛКСАНТИНА

Самура И.Б., Григорьева Л.В., Романенко Н.И.

Ключевые слова: метилксантин, миометрий, инстенон, зуфиллин, гинипрал.

Проблема невынашивания беременности остается чрезвычайно актуальной в современной акушерско-гинекологической практике, составляя 10-25% от всех желанных беременностей. С целью поиска новых нетоксичных токолитических лекарственных средств и изучения некоторых механизмов их действия, провели исследование острой токсичности и влияния 8-замещенных 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантина на сократительную функцию миометрия. Исследования показали, что большинство изучаемых соединений проявляют токолитическую активность, которая находилась в диапазоне от 10,2 до 41,6%. Наиболее перспективное соединение в данном ряду, 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантин в дозе 59,8 мг/кг, уменьшало амплитуду и частоту сокращений миометрия на 41,6 и 22,8% соответственно. Токолитическая активность 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантина превышала референс-препараты – гинипрал, зуфиллин и инстенон в условиях острого эксперимента *in vivo*, что указывает на наличие у данного соединения прямого спазмолитического действия и значительной терапевтической широты. 7-β-Гидрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантин, как нетоксичное соединение с токолитическими свойствами, может стать источником для создания нового высокоэффективного нетоксичного препарата для лечения невынашивания беременности.

Summary

TOCOLYTIC ACTIVITY OF 8-SUBSTITUTED 7-β-HYDROXY-γ-(2'-METHYLPHENYLOXY) PROPYLXANTHINES

Samura I.B., Grigorieva L.V., Romanenko N.I.

Key words: methylxanthines, myometrium, aminophylline, gynipral.

Noncarrying of pregnancy is still extremely urgent challenge in modern obstetric and gynaecologic practice, making up 10-25% of all cases of desired pregnancies. The research was carried out find out new non-toxic tocolytic agents among 8-substituted 7-β-hydroxy-γ-(2'-methylphenyloxy) propylxanthines, to study the mechanism of their action, and to investigate their acute possible toxicity, influence on the contractile activity of myometrium in experiments *in vivo*. Our results have shown that the compounds under the study demonstrate tocolytic activity that ranges from 10,2 to 41,6%. The most perspective compound in this series, 7-β-hydroxy-γ-(2'-methylphenyloxy) propyl-8-aminoxanthine in a dose of 59,8 mg/kg, results in a decrease in both amplitude and frequency of contractile activity of the rats by 41,6 and 22,8% respectively. Tocolytic activity of 7-β-hydroxy-γ-(2'-methylphenyloxy) propyl-8-aminoxanthine has exceeded the reference drugs aminophylline, gynipral and instenon under *in vivo* condition of acute experiment that suggests the studied

6. Теміцька І.І. Невиношування вагітності у різні терміни як результат впливу супутньої екстрагенітальної патології / І.І. Теміцька, А.В. Семеняк // Медичний форум. – 2016. – № 7 (07). – С.187-190.
7. Acharya S. The use of a combination of Pentoxifylline and Tocolpherol in women with a thin endometrium undergoing assisted conception therapies a report of 20 cases / S. Acharya, E. Yasmin, A.H. Balen // Human Fertility. – 2009. – № 4 (12). – P. 198-203.
8. Azimi A. Hypothesis: Pentoxifylline explores new horizon in the treatment of preeclampsia / A. Azimi, S.M. Ziaee, P. Farhadi, M.M. Sagheb // Medical hypotheses. – 2015. – № 4 (85). – P. 468-474.
9. Borea P.A. The A₃ adenosine receptors: history and perspectives / P.A. Borea, K. Varani, F. Vincenzi, P.G. Baradeli [et al.] // Pharmacological reviews. – 2015. – № 1 (67). – P. 74-102.
10. Katzung Bertram G. Basic and Clinical Pharmacology. Textbook / Bertram G. Katzung, Susan M. Masters, Anthony J. Trevor. – [13ed.]. – San-Francisco, California, The McGraw-Hill Companies, 2015. – 1245 p.
11. Lédée-Bataille N. Combined treatment by pentoxifylline and tocopherol for recipient women with a thin endometrium enrolled in an oocyte donation programme / N. Lédée-Bataille, F. Olivennes [et al.] // Human Reproduction. – 2002. – № 5 (17). – P. 1249-1253.
12. Letur-Könirsch H. Successful pregnancies after combined Pentoxifylline-Tocopherol treatment in women with premature ovarian failure who are resistant to hormone replacement therapy / H. Letur-Könirsch, S. Delanian // Fertility and Sterility. – 2003. – № 2 (79). – P. 439-441.
13. Mohammadi A. Adenosine deaminase G22A polymorphism and recurrent spontaneous abortions / A. Mohammadi, M. Bonyadi, M. Khalajkondori, S. Taghavi // Iranian Journ. Reproductive Medicine. – 2015. – № 4. – P. 64-64.
14. Teh W.T. The Impact of Uterine Radiation on Subsequent Fertility and Pregnancy Outcomes / W.T. Teh, S. Stern, S. Chander, M. Hickey // Biomed. Res. Int. – 2014. – № 8. – P. 482-490.

compound has direct spasmolytic action and significant therapeutic spectrum. 7- β -Hydroxy- γ -(2'-methylphenoxy) propyl-8-aminoxanthine as a nearly non-toxic compound with tocolytic properties can be a perspective compound for the synthesis of new effective medicines for prevention and treatment of threat of premature birth.

УДК 616.831 - 001:575.1

Стародубська О. О.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ КАРБАЦЕТАМУ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Чисельні дослідження свідчать щодо розвитку когнітивних порушень при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) не тільки в гострому періоді, але й на протязі років після ушкодження. Ушкодження вищих функцій мозку спостерігається у третини пацієнтів з легкою ЧМТ, а у постраждалих з середньо важкою та важкою травмою розвиваються більш стійкі й виражені порушення. Карбацетам – це новий модулятор ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідне β -карболіну, ефективність якого інтенсивно досліджується при ЧМТ. Мета роботи – визначення ефективності використання карбацетаму з метою відновлення когнітивних функцій при експериментальній ЧМТ. Матеріали та методи. Дослідження проведено на 160 білих безпородних щурах-самцях; моделювання ЧМТ відтворювали за методикою В.М. Єльського, С.В. Зябліцева (2005). Контрольну групу склали 16 хибнотравмованих тварин, дослідні групи з ЧМТ склали по 48 тварин: 1-а група – з введенням карбацетаму (5 мг/кг маси), 2-а група – з введенням актовегіну (16 мг/кг маси), група порівняння – з введенням 1 мл фізіологічного розчину, внутрішньочеревно протягом 10 діб після травми. Когнітивні розлади досліджені за методиками: відкрите поле, норковий рефлекс, восьмирукавний лабіринт через 7 та 30 діб після травми. Результати. Внаслідок ЧМТ відбувається суттєве пригнічення когнітивних функцій, про що свідчили показники тестів всіх дослідних груп як через 7, так і через 30 діб після травми. Відновлення показників відбувалося під дією препаратів: карбацетам ефективно відновлював показники орієнтовно-рухової активності до контрольного рівня через 30 діб після травми. Також спостерігалось відновлення навчально-дослідної активності, емоційності, тривожності та пам'яті за показниками тестів з норковим рефлексом та восьмирукавним лабіринтом. Ефективність дії карбацетаму у кількісному вираженні була більша за таку актовегіну. Висновки. Результати вивчення ефективності карбацетаму при експериментальній ЧМТ показали відновлення протягом 30 діб показників орієнтовно-рухової активності, навчально-дослідної діяльності та пам'яті, що не поступається ефективності актовегіну.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, когнітивні порушення, карбацетам

Черепно-мозковий травматизм поширюється в різних країнах світу, при цьому завдяки сучасним досягненням медицини та впровадженню більш вдосконалених методів лікування кількість летальних випадків зменшується, але постають проблеми з розвитком ускладнень травми [2, 6, 8]. В Україні щорічно до 200 000 пацієнтів з ЧМТ потрапляють в лікарні, у 45 % з них відбувається втрата працездатності [7, 8]. Чисельні дослідження свідчать про розвиток когнітивних порушень при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) не тільки в гострому періоді, але й на протязі років після ушкодження [10, 12]. Вираженість когнітивних порушень залежить від тяжкості травми, її комбінації з травмами інших органів, розвитку ускладнень, а також віку постраждалих та попереднього стану (наявності супутньої патології) [6, 11]. В гострому періоді травми можуть розвиватися такі порушення, як непритомність та посттравматична амнезія, в подальшому у постраждалих спостерігаються порушення сну, збудження, афективна лабільність [3]. За даними А.Р. Rabinowitz та Н.С. Levin (2014) ушкодження когнітивних функцій спостерігається у третини

пацієнтів з легкою ЧМТ, а у постраждалих з середньо-важкою та важкою травмою розвиваються більш стійкі та виражені порушення [11]. В.В. Захаров та Е.А. Дроздова (2013) стверджують, що порушення вищих мозкових функцій навіть при легкій та середньо-важкій травмі мозку розвивається у 100 % випадків, при цьому саме порушення когнітивних функцій в більшості випадків обумовлюють інвалідізацію пацієнтів з ЧМТ [2]. Як правило страждають такі когнітивні функції, як пам'ять, увага, процеси міркування, контролю та прийняття рішень [11].

Залишаються актуальними питання вибору ефективних медикаментозних засобів лікування ЧМТ, в тому числі і з метою попередження когнітивних порушень і проведення ефективної реабілітації пацієнтів з травмою мозку та пошук інформативних критеріїв ефективності фармакологічних засобів [6, 12]. Карбацетам відноситься до ендогенних модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідних β -карболіну, ефективність похідних ГАМК інтенсивно досліджується при ЧМТ [4, 5, 9]. Ефективність застосування карбацетаму з ме-