

Резюме

Львова Л.В. Вплив імуномаксу на показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі ожиріння та вторинних імунодефіцитних станів.

У хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі ожиріння та вторинних імунодефіцитних станів спостерігаються чітко виражені порушення імунологічного гомеостазу, які виражаються, головним чином, формуванням вторинної імунологічної недостатності по відношенню до супресорного варіанту. Включення до комплексу лікування цих хворих імуноактивного препарату імуномаксу забезпечує ліквідацію Т-лімфопенії, нормалізацію співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів, підвищення функціональної активності лімфоцитів, що свідчить про ліквідацію вторинного імунодефіциту.

Ключові слова: хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, вторинні імунодефіцитні стани, клітинний імунітет, імуномакс.

Резюме

Львова Л.В. Влияние иммуномакса на показатели клеточного звена иммунитета у больных хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения и вторичных иммунодефицитных состояний.

У больных хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения и вторичных иммунодефицитных состояний наблюдаются четко выраженные нарушения иммунологического гомеостазу, которые проявляются, главным образом, формированием вторичной иммунологической недостаточности по отношению к супресорному варианту. Включение в комплекс лечения этих больных иммуноактивного препарата иммуномакса обеспечивает ликвидацию Т-лимфопении, нормализацию соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, повышение функциональной активности лимфоцитов, что свидетельствует о ликвидации вторичного иммунодефицита.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, ожирение, вторичные иммунодефицитные состояния, клеточный иммунитет, иммуномакс.

Summary

Lvova L.V. The influence of immunomax on indexes of cellular immunity at the patients with chronic noncalculous cholecystitis on a background obesity and second immunodeficient states.

At the patients with chronic noncalculous cholecystitis on a background of cholecystitis obesity and second immunodeficient states are observed of infringement immunological homeostasis, which are shown, mainly, formation secondary of immunological failure on relative suppressive to variant. Including of immunomax at treatment by this patients is liquidation of T-lymphopenia, normalization subpopulation of T-lymphocytes, increase of functional activity of lymphocytes. The liquidation of secondary of immunological failure is detected.

Key words: chronic noncalculous cholecystitis, obesity, second immunodeficient states, cellular immunity, immunomax.

УДК 547.461.2: 547.551.42

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ЗАМЕЩЕННЫХ
4-(P-БЕНЗАМИДО)-
БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИДОВ**

А.В. Матвийчук

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

Вступление

В настоящее время фармакотерапия заболеваний сердечно-сосудистых состояний является весьма актуальной. Для лечения гипертензивных состояний применяются лекарственные препараты, включающие тиазидные диуретики и другие фармакологические группы, оказывающие влияние на сердечно-сосудистую систему и функцию почек [2, 9].

Почечный транспорт электролитов и воды - сложный многокомпонентный процесс, который реализуется на различных уровнях, от молекулярного до организменного, и находится под контролем многочисленных регуляторных факторов: нервных, гормональных, гуморальных, физико-химических и др. [2].

Диуретическое действие препаратов тиазидного ряда связано с подавлением реабсорбции натрия в канальцах почек и повышением выделения воды как следствие увеличенного натрийуреза. Важную роль в регуляции натрийуретической функции почек играет общая гемодинамика. Перенос электролитов и воды в почках осуществляется гормонами гипофиза. Тиазидные диуретики вызывают относительно большую, по сравнению с натрием, потерю калия с мочой, что снижает их лечебную ценность [4, 13].

Выделяющийся с мочой натрий увлекает воду, что и обуславливает диурез. Некоторые диуретики могут первично уменьшать всасывание воды в канальцах почек и являются первичными гидруретиками. Многие авторы полагают, что конечное

звено в развитии гипертензии при всех формах гипертоний едино и связано с нарушением электролитного состава крови и тканей [11].

Диуретические препараты (гидрохлортиазид, фуросемид, клопамид, этакриновая кислота и др.) наряду с выраженным диуретическим действием вызывают целый ряд нежелательных побочных эффектов [5, 14]. К наиболее существенным факторам, ограничивающим антигипертензивное действие и применение петлевых диуретиков, следует отнести их стимулирующее воздействие на ренин-ангиотензиновую и симпатическую почечную активность [10, 12].

В связи с этим поиск диуретических средств является актуальной задачей современной экспериментальной фармакологии. Проведенные ранее исследования показали перспективность проведения синтеза и исследование фармакологической активности в ряду оксамоильных производных сульфаниламида [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение зависимости диуретической активности диуретической активности от химической структуры в ряду синтезированных замещенных 4-(R-бензамидо)бензолсульфониллоксамидов.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были выбраны 16 синтезированных соединений в ряду замещенных 4-(R-бензамидо)бензолсульфониллоксамидов. Острую токсичность данных веществ изучили в опытах на интактных белых мышах массой 18-24 г. Средние смертельные дозы (ЛД₅₀) вычисляли по методу Кёрбера [7]. Изученные соединения вводили внутрижелудочно в объеме не более 1 мл. Количество выживших и погибших животных отмечали через каждые 24 часа. За животными вели наблюдение в течение 14 дней. Исследование диуретической активности соединений проводили на белых крысах линии Вистар массой 140-180 г по методу Е.Б. Берхина [1, 3]. При изучении водного диуреза крыс содержали на постоянном пищевом рационе при свободном доступе к воде. Исследуемые вещества вводили животным

внутрижелудочно с помощью специального металлического зонда в дозе 0,05 ЛД₅₀ в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80 одновременно с водной нагрузкой в количестве 3 мл на 100 г массы тела животного. Мочу собирали через каждый час в течение 4 часов.

Полученные результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel.

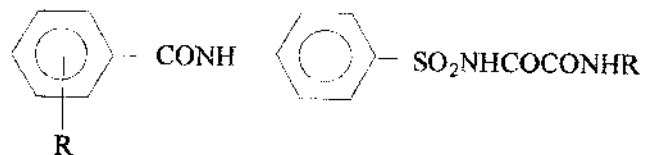
Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов изучения острой токсичности (табл. 1) показал, что ЛД₅₀ замещенных 4-(R-бензамидо)бензолсульфониллоксамидов (соед. 2.40-2.55) находилась в пределах от 1075,0 ± 38,4 мг/кг до 2585,0 ± 34,8 мг/кг. Наименее токсичным оказался 4-(метилбензиламидо)бензолсульфониллоксамид (соед. 2.40), ЛД₅₀ равно 2585 мг/кг. Замена 4-метильного (соед. 2.40) радикала в молекуле 4-(R-бензамидо)бензолсульфониллоксамидов на 3-нитро (соед. 2.49) и 4-нитро (соед. 2.46) приводит к повышению острой токсичности. Введение в бензолсульфониллоксамидный фрагмент вместо оксигруппы (соед. 2.49), а также метильного (соед. 2.50) этильного (соед. 2.51) и 1-адамантильного (соед. 2.49) заместителей приводит к уменьшению токсичности.

Более токсичными оказались соединения, содержащие в бензолсульфониллоксамидном фрагменте 1-адамантильный (соед. 2.52-2.55) радикалы, ЛД₅₀ данных соединений находилось в интервале от 1075 до 1120 мг/кг. Наиболее токсичным оказалось соединение 2.53, ЛД₅₀ которого равно 1075 мг/кг. В молекуле данного соединения содержится адамантильный заместитель.

В соответствии с классификацией К.К. Сидорова [8], из изученных 16 соединений в ряду замещенных 4-(R-бензамидо)бензолсульфониллоксамидов все соединения являются практически нетоксичными органическими веществами.

Таблица 1
Острая токсичность замещенных 4-(R-бензамидо)-
бензолсульфонилоксамидов



Соединение	R	R'	Параметры острой токсичности		
			ЛД ₅₀	ЛД ₅₀ (M±m)	ЛД ₅₀
2.40	4-Метил-	Окси	2420,0	2585,0±34,8	2790,0
2.41	4-Метил-	Этил	1930,0	2242,0±41,5	2650,0
2.42	4-Метил-	Пропил	1780,0	2075,0±52,8	2380,0
2.43	2-Метокси-	Метил	2140,0	2310,0±44,8	2610,0
2.44	2-Метокси-	Этил	2250,0	2420,5±57,5	2695,0
2.45	2-Метокси-	Пропил	2142,0	2350,7±63,5	2570,0
2.46	4-Нитро-	Окси	1240,0	1316,0±52,5	1395,0
2.47	4-Нитро-	Этил	1290,0	1375,0±61,8	1480,0
2.48	4-Нитро-	Оксиэтилен	1485,0	1680,0±67,2	1750,0
2.49	3-Нитро-	Окси	1280,0	1340,0±55,7	1520,0
2.50	3-Нитро-	Метил	1210,0	1365,0±49,1	1430,0
2.51	3-Нитро-	Этил	1250,0	1380,0±51,7	1490,0
2.52	Водород	1-Адамантил	1065,0	1095,0±46,2	1230,0
2.53	4-Метил-	1-Адамантил	965,0	1075,0±38,4	1170,0
2.54	3-Нитро-	1-Адамантил	979,0	1120,0±41,8	1280,0
2.55	4-Нитро-	1-Адамантил	910,0	1085,0±31,8	1270,0

Результаты экспериментального изучения диуретической активности замещенных 4-(R-бензиламида)бензолсульфанилоксамидов (соед. 2.40-2.55) приведены в табл. 2. Установлено, что большинство веществ вызывает усиление выделительной функции почек на 22,4-119,9%. Наибольший диуретический эффект оказало соединение 2.48 - 4-(4-нитробензамидо)-бензолсульфонилоксамидоксиэтилен, которое в дозе 56 мг/кг вы-

зывает увеличение водного диуреза на 119,9% ($p < 0,01$) и по диуретической активности статистически достоверно превосходило препарат сравнения гипотиазид на 40,3% ($p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние замещенных 4-(R-бензамидо)бензолсульфонилоксамидов на диурез у белых крыс
линии Вистар ($n = 7$)

Соединение №	Доза мг/кг	Диурез			
		2 часа		4 часа	
		M±m, в мл	% к контролю	M±m, в мл	% к контролю
2.40	86,2	0,84 ± 0,06*	68,8	1,64 ± 0,07*	71,0
2.41	74,7	1,47 ± 0,09	120,5	2,92 ± 0,12*	126,4
2.42	69,2	1,53 ± 0,12*	125,4	3,14 ± 0,18*	135,9
2.43	77,0	1,42 ± 0,14	116,4	2,41 ± 0,14	104,3
2.44	60,6	1,61 ± 0,13*	132,0	2,82 ± 0,13	122,0
2.45	78,4	1,71 ± 0,17*	140,2	3,31 ± 0,09*	135,5
2.46	43,9	2,42 ± 0,19*	198,4	3,42 ± 0,23*	148,0
2.47	45,8	3,09 ± 0,27**	253,3	4,81 ± 0,17**	208,2
2.48	56,0	3,11 ± 0,19**	254,9	5,06 ± 0,21**	219,9
2.49	44,7	2,92 ± 0,17**	239,3	4,84 ± 0,19**	209,5
2.50	45,5	2,53 ± 0,13**	207,4	4,43 ± 0,22*	191,8
2.51	46,0	2,21 ± 0,12*	181,1	2,76 ± 0,24	119,5
2.52	37,3	2,14 ± 0,08*	175,4	2,42 ± 0,08	104,8
2.53	35,8	1,82 ± 0,07*	149,2	2,94 ± 0,22*	127,3
2.54	37,3	2,31 ± 0,11*	189,3	4,21 ± 0,31*	182,2
2.55	36,5	2,61 ± 0,17**	213,9	4,92 ± 0,28*	213,0
Гипотиазид	25,0	1,91 ± 0,02*	158,3	4,15 ± 0,08*	179,6
Адиуретин	1,0	0,91 ± 0,04	75,0	1,3 ± 0,07*	56,5
Контроль	-	1,22 ± 0,11	100	2,31 ± 0,09	100

Примечание: * и ** - достоверность результатов при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно, по сравнению с контролем.

Перемещение в фенильном кольце (соед. 2.48) нитрогруппы из 4-го положения в 3-е (соед. 2.49-2.51) и замена оксиэтиленового (соед. 2.48) радикала на оксигруппу (соед. 2.49),

метильный (соед. 2.50) и этильный (соед. 2.49) заместители приводит к уменьшению фильтрационной функции почек у лабораторных животных.

Антидиуретический эффект был выявлен у соединения 2.40 - 4-(4-этилбензамидо)бензолсульфонилоксиамида, которое уменьшало экскрецию мочи на 29% по сравнению с контролем, но по антидиуретической активности уступало адиуретину.

Выводы

1. Исследованные 16 веществ в ряду замещенных 4-(R-бензамидо)-бензолсульфонилоксиамидов являются практически нетоксичными веществами.

2. Среди замещенных 4-(R-бензамидо)бензолсульфонилоксиамидов наиболее активным оказалось соединение 2.48 - 4-(4-нитробензамидо)-бензолсульфонилоксиамидооксэтилен, в условиях водной нагрузки вызывает увеличение водного диуреза на 119,9% и по диуретическому эффекту превышает препарат сравнения гипотиазид в 1,22 раза и был отобран для дальнейшего изучения специфической активности.

Литература

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим. фарм. журн. - 1977. - Т.11, № 5. - С. 3-11.

2. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. - М.: Интербук-бизнес, 1993. - 352 с.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В.Стефанова. - К.: Видавничий дім "Авіцена", 2001. - 528 с.

4. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков. - М.: Изд-во НГМА, 2000. - 256 с.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.

6. Пат. 47157, Україна, МПК⁶, С 07 С 311/01, А 61 К 31/18. Карбоксиметилами́ди заміщених бензолсульфонилоксиамінових кислот, які мають антиоксидантну та протизапальну активність / І.П.Банний, В.П.Черних, В.Д.Лу-

к'янчук, Л.В.Савченкова, Б.А.Самура. - № 2001085648. - Заявл. 08.08.2001.

7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии.-М.: Медицина, 2000. - С. 308-328.

8. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикол. новых пром. хим. веществ. - М., 1973. - Вып. 13. - С. 47-60.

9. Шейман Д.А. Патологическая физиология почки. - Пер. с англ.-2-е изд., испр. - М.-СПб.: Бином - Невский Диалект, 1999. - 206 с.

10. Ekman M., Bienfait-Beuzon C., Jackson J. Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden // J. Hum. Hypertens. - 2008. - № 17. - P. 44-50.

11. Goetschalckx K., Ceuppens J., Van Mieghem W. Hydrochlorothiazide-associated noncardiogenic pulmonary oedema and shock: a case report and review of the literature // Acta Cardiol. - 2007. - Vol. 62, № 2. - P. 215-220.

12. High-Dose Furosemide and Small-Volume Hypertonic Saline Solution Infusion for the Treatment of Leg Edema in Advanced Cancer Patients / Mercadante S., Villari P., Ferrera P. et al. // J. Pain Symptom Manage. - 2008. - № 12. - P. 15-18.

13. Impact of intravenous furosemide on flow rate characteristics and clinic waiting times / Allen D.J., Ewe S.H., Kucheria R. et al. // Int. J. Urol. - 2008. - Vol. 15, № 4. - P. 344-345.

14. Patel J. Use of furosemide and other sulfonamide nonantibiotics in patients with sulfa allergy // J. Am. Pharm. Assoc. - 2003. - Vol. 48, № 4. - P. 436.

15. Randomized, double-blinded trial evaluation of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy in mild to moderate essential hypertension in north-east China / Zhang S., Yu B., Li L. et al. // J. Int. Med. Res. - 2008. - Vol. 36, № 4. - P. 630-637.

Резюме

Матвійчук А.В. Экспериментальное исследование острой токсичности и диуретической активности замещенных 4-(R-бензамидо)-бензолсульфонилоксиамидов.

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності та впливу на функцію нирок 16 синтезованих сполук у ряді замінених 4-(R-бензамідо)бензолсульфонілоксамідів. Встановлено, що досліджувані речовини є практично нетоксичними та збільшують діурез на 26,2-119,9%. Найбільшу активність проявляє сполука 2.48 - 4-(4-нітробензамідо)бензолсульфонілоксамідооксиетилен, який в умовах водного навантаження викликає збільшення діурезу на 119,9% і за діуретичним ефектом перевищує препарат порівняння гіпотіазид у 1,22 рази. Замінені 4-(R-бензамідо)бензолсульфонілоксамідів є перспективними групами речовин для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі лікарських препаратів, які мають діуретичну активність.

Ключові слова: замінених 4-(R-бензамідо)бензолсульфонілоксамідів, гостра токсичність, діуретична активність.

Резюме

Матвійчук А.В. Експериментальне дослідження гострої токсичності та діуретичної активності замінених 4-(R-бензамідо)бензолсульфонілоксамідів.

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності і вивчений вплив на функцію нирок 16 синтезованих сполук у ряді замінених 4-(R-бензамідо)бензолсульфонілоксамідів. Встановлено, що досліджувані сполуки є практично нетоксичними і збільшують діурез на 26,2-119,9%. Найбільшу активність виявила сполука 2.48 - 4-(4-нітробензамідо)бензолсульфонілоксамідооксиетилен, який в умовах водного навантаження викликає збільшення діурезу на 119,9% і за діуретичним ефектом перевищує препарат порівняння гіпотіазид у 1,22 рази. Замінені 4-(R-бензамідо)бензолсульфонілоксамідів є перспективними групами речовин для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі лікарських препаратів, які мають діуретичну активність.

Ключові слова: замінених 4-(R-бензамідо)бензолсульфонілоксамідів, гостра токсичність, діуретична активність.

Summary

Matviychuk A.V. Experimental research of acute toxicities and diuretic activity of substituted 4-(R-benzamido)-benzolsulfonyloxamides.

The experimental research of acute toxicity and influence on function of kidneys for 16 synthesized compounds in series substituted 4-(R-benzamido)-benzolsulfonyloxamides was carrying out. Fixed, that this substances is nontoxic and increase diuresis on 26,2-119,9 %. The most activit was by compound 2.48 - 4-(4-nitrobenzamido) benzolsulfonyloxamidoxyethylene, which after water load has increase for diuresis at 119,9 %. This substances exceeded hydrochlorothiazide in 1,22 times. Substituted 4-(R-benzamido)-benzolsulfonyloxamides are perspective compounds for further realization of synthesis, pharmacological screening and creation on their basis of drugs with diuretic activity.

Key words: substituted 4-(R-benzamido)-benzolsulfonyloxamides, acute toxicity, diuretic activity.

УДК 616.895.532:612.398.12:547.96.006

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ІМУНОМАКСУ ТА АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛУ НА ВМІСТ ПРОСТАГЛАНДИНІВ (E_2 ТА $F_{2\alpha}$) У КРОВІ ХВОРИХ ПАРАНОЇДНОЮ ШИЗОФРЕНІЄЮ З ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО НЕЙРОЛЕПТИКІВ

Г.С. Рачкаускас, І.І. Кутько, В.М. Фролов,
М.О. Пересадин

Інститут неврології, психіатрії та наркології
АМН України (Харків)

Луганський державний медичний університет
Луганський інститут праці та соціальних технологій

Вступ

Параноїдна шизофренія - одна з ключових проблем сучасної психіатрії. Це захворювання виникає частіше всього у віці 30-35 років (інколи раніше) і перебігає переважно з маревними та галюцинаторними розладами. Згідно даних ВООЗ, в світі в даний час налічується близько 45 млн. хворих на параноїдну шизофренію, що в перерахунку на все населення планети складає 0,77% [1,9].

Проблема резистентності шизофренії до психофармакотерапії тісно пов'язана з вивченням всього різноманіття клінічних проявів даної нозологічної одиниці, і багато в чому залежить від дослідження закономірностей, властивих її атипичним формам. В процесі вивчення шизофренії виявляється вся більша різноманітність її клінічних варіантів залежно від різних чинників. Вирішальними в цьому відношенні, на думку більшості авторів, виступають форми перебігу захворювання, але на наш погляд не менше значення мають вікові особливості, а також особливості біохімічного і імунологічного статусу, на тлі якого відбувається розвиток патологічного процесу [7,8].

Пошуки нових шляхів терапії психічних захворювань, включення нових ланок в ланцюг лікувальних заходів свідчить про те, що віддається перевага психіатрами в більшості випадків