

обстежених пацієнтів. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованими і клінічно доцільним включення алфагіну в комплексну програму лікування хворих на синдром психоемоційного вигорання, сполучений з хронічною патологією ГБС.

**Ключові слова:** синдром психоемоційного вигорання, хронічна патологія гепатобіліарної системи, алфагін, цитокіни, лікування.

#### Резюме

**Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадин Н.А., Поканевич В.В.**  
*Влияние современного комбинированного фитопрепарата алфагина на динамику провоспалительных цитокинов у больных синдромом психоемоционального выгорания, сочетанного с хронической патологией гепатобилиарной системы.*

Применение препарата растительного происхождения алфагина в лечении больных синдромом психоемоционального выгорания, сочетанный с хронической патологией гепатобилиарной системы (ГБС), обеспечивает нормализацию клинических и иммунологических показателей, характеризующих концентрацию провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о ликвидации нарушений иммунологического гомеостаза и в целом способствует повышению качества жизни обследованных пациентов. Полученные данные позволяют считать патогенетически оправданным и клинически целесообразным включение алфагина в комплексную программу лечения больных с синдромом психоемоционального выгорания, сочетанным с хронической патологией ГБС.

**Ключевые слова:** синдром психоемоционального выгорания, хроническая патология гепатобилиарной системы, алфагин, цитокіни, лечение.

#### Summary

**Garnik T.P., Frolov V.M., Peresadin N.A., Pokanevich V.V.**  
*Influence of modern combined phytopreparation alfagin on the dynamics of proinflammatory cytokines at patients with burn-out syndrome combined with chronic pathology of the hepatobiliar system.*

Application of phytopreparation alfagin in treatment of patients with burn-out syndrome, combined with chronic pathology of the hepatobiliar system (HBS) provides normalization of clinical and immunological indexes, characterizing the concentration of proinflammatory cytokines, that testifies to liquidation of violations of immunological homeostasis and on the whole instrumental in upgrading life of the inspected patients. Findings allow to consider nosotropic justified and clinically expedient plugging of alfagin in the complex program the treatment of patients with burn-out syndrome, combined with chronic pathology of HBS.

**Key words:** burn-out syndrome, chronic pathology of the hepatobiliar system, alfagin, cytokines, treatment.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. Г.А.Ігнатенко

УДК 615.214.22:547.581.2

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 5-СУЛЬФАМОИЛЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ И БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТ С ЭТАМИНАЛ-НАТРИЕМ

Л.В.Григорьева

Харьковский национальный университет им.В.Н.Каразина

### Вступление

В настоящее время отмечается рост заболеваемости невротическими расстройствами в Украине, при котором актуальность профилактики и лечения определяется их значительной распространенностью в структуре жалоб больных, обращающихся за медицинской помощью. Для проведения безопасной фармакотерапии наиболее оптимальными являются антипсихотические средства [4,5]. На организм человека антипсихотические препараты проявляют успокаивающее действие, которое сопровождается уменьшением реакции на внешние стимулы, ослаблением психомоторного возбуждения, подавлением чувства страха, ослаблением агрессивности, а также потенцируют действие снотворных, наркотических, анальгетиков и др. [1, 7, 11, 12].

Несмотря на эффективность, антипсихотические препараты проявляют побочные эффекты: сонливость, депрессию, плохое настроение, повышение судорожной активности [4, 8, 9]. В пожилом возрасте, развиваются экстрапирамидные расстройства: пароксизмальные дискинезии, паркинсонизм, нарушения сердечного ритма, ортостатический коллапс и др. [13, 14].

Попытки избежать нежелательных побочных эффектов путем применения малых доз препаратов приводит к развитию терапевтической резистентности, вторичной негативной симптоматике, что ухудшает реабилитацию неврологических больных [5].

В ряду 5-сульфамойлзамещенных фенилантраниловой и бензойной кислот выявлено ряд биологически активных веществ,

влияющих на функциональное состояние нервной системы [2].

На сегодня актуальным является поиск фармакологических веществ среди 5-сульфамойлзамещенных фенилантраниловой и бензойной кислот.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа выполнена в рамках программы научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета (Харьков) по проблеме "Создание новых лекарственных препаратов" (№ государственной регистрации 01.9.10002381, шифр темы ВН 10.06.0028.91).

**Целью** работы было изучение влияния 5-сульфамойлзамещенных фенилантраниловой и бензойной кислот на функциональное состояние центральной нервной системы лабораторных животных по тестам взаимодействия с барбитуратами и аналептиками.

#### **Материалы методы исследования**

Объектом наших исследований были 55 новых 5-сульфамойлзамещенных фенилантраниловой и бензойной кислот: натриевые соли замещенных 5-(N,N-диэтилсульфамойл)-N-фенилантраниловой кислоты (соед.1-12), калиевые соли замещенных 5-(N,N-диэтилсульфамойл)-N-фенилантраниловой кислоты (соед.13-24), метиловые эфиры 5-сульфамойл-N-фенилантраниловых кислот (соед. 25-36) замещенные 2-N-(R-СН-илиден)-5-сульфамойлантраниловой кислоты (соед. 37-45) R-СН-илиденгидразиды 2-бром-5-(N,N-диметилсульфамойл)-бензойной кислоты (соед. 46-50) и гидразиды 5-(N,N-диэтилсульфамойл)-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 51-55) синтезированные на кафедре аналитической химии Национального фармацевтического университета. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов исследования, встречным синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Изучение взаимодействия 5-сульфамойлзамещенных фенилантраниловой и бензойной кислот с барбитуратами проведе-

но на белых крысах линии Вистар массой 140-180 г по семь животных в каждой группе. Контрольным группам животных внутрибрюшинно вводили этаминал-натрий в дозе 30 мг/кг и продолжительность сна этой группы крыс принимали за 100%. Исследуемые вещества вводили в дозе 0,02 ЛД<sub>50</sub> внутрибрюшинно. Спустя 30 минут крысам внутрибрюшинно вводили этаминал-натрий, в дозе 30 мг/кг. Продолжительность барбитурового сна оценивали по времени, в течение которого крысы находились в боковом положении с момента потери рефлекса переворачивания [6]. При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [3].

Данные экспериментальных исследований обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики за критерием t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000" и электронных таблиц Excel [6].

#### **Полученные результаты и их обсуждение**

Установлено, что большинство натриевых солей замещенных 5-(N,N-диэтилсульфамойл)-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 1-12), пролонгируют действие барбитуратов на 36,9-180,6%. Наиболее активным оказалось соединение 9 - натриевая соль 4-хлор-5-(N,N-диэтилсульфамойл)-N-3'-метоксифенилантраниловой кислоты, которая в дозе 2,7 мг/кг увеличивает длительность этаминал-натриевого сна на 180,6% (p < 0,01). Замена в фенильном фрагменте 3'-метоксильного (соед. 9), радикала на 2',4'-диметильный (соед.10), 3',4'-диметильный (соед.1) приводит к уменьшению депримирующего действия.

Менее активными оказались калиевые соли замещенных 5-(N,N-диэтилсульфамойл)-N-фенилантраниловой кислоты (соед.13-24). В данном ряду наибольшее пролонгирующее действие барбитуратов вызывало соединение 22, которое увеличило длительность этаминал-натриевого сна на 108,1%. Введение в 4-е положение антраниловой кислоты вместо атома водорода (соед. 22) и атома хлора (соед. 18) приводит к уменьшению депримирующей активности.

Таблица 1

**Влияние 5-сульфамоилзамещенных фенилантраниловой и бензойной кислот на продолжительность этаминал-натриевого сна белых крыс (n = 7)**

Соединение №№	Доза, мг/кг	Продолжительность сна		Соединение №№	Доза, мг/кг	Продолжительность сна	
		M ± m, мин	% к контролю			M ± m, мин	% к контролю
1	3,75	99,9±13,6*	136,8	29	7,75	165,2±9,7	190,1
2	6,5	102,0±4,1*	139,7	30	6,55	160,5±10,2*	184,7
3	4,0	129,3±14,6*	177,1	31	6,25	185,0±9,1**	212,9
4	4,1	106,7±6,4*	146,1	32	8,95	59,6±12,7*	183,6
5	1,38	158,3±8,1*	216,8	33	7,15	73,8±15,6	84,9
6	2,35	66,7±5,9	91,3	34	5,4	57,2±7,3*	65,8
7	2,75	70,6±4,4	96,7	35	2,13	128,7±8,6*	148,1
Контроль	-	73,0±2,6	100	Контроль	-	86,9±9,1	100
8	16,75	91,5±7,1	112,8	36	6,85	173,0±13,8*	225,3
9	2,7	227,6±5,1**	280,6	37	11,85	181,5±11,5*	236,3
10	11,25	150,6±11,7*	185,7	38	16,85	190,8±18,4*	248,4
11	3,25	121,6±9,5*	149,9	39	1,35	186,4±13,9*	242,7
12	3,55	76,6±7,4	94,5	40	6,85	159,7±9,1*	207,9
13	3,7	69,4±2,1	85,6	41	12,5	141,8±10,7*	184,6
14	1,75	136,3±11,9*	168,0	42	7,5	169,5±9,8*	220,7
Контроль	-	81,1±2,71	100	Контроль	-	76,8±4,6	100
15	3,2	118,7±14,8*	141,9	43	16,9	57,4±12,2*	69,6
16	1,13	117,6±16,4*	140,6	44	2,11	135,8±10,9*	164,8
17	1,23	168,0±18,1*	200,9	45	12,13	161,8±13,2*	196,3
18	1,87	158,1±10,5*	189,1	46	14,38	166,9±14,8*	202,5
19	2,63	143,0±6,9*	171,0	47	7,15	140,4±11,5*	170,4
20	3,73	157,0±9,3*	187,8	48	6,0	132,7±12,9*	161,0
21	3,93	131,0±7,2*	156,7	49	22,5	184,0±9,7*	223,3
Контроль	-	83,6±4,1	100	Контроль	-	82,4±7,4	100
22	2,75	182,3±9,9**	208,1	50	1,75	171,7±9,2**	212,2
23	18,75	83,3±7,5	95,0	51	6,85	57,8±8,9*	71,4
24	3,0	142,6±11,3*	162,8	52	6,25	71,5±6,5	88,3
25	6,0	94,8±9,6	108,2	53	6,30	55,7±8,1*	68,8
26	8,1	127,9±11,9*	146,0	54	1,95	99,3±5,9*	73,3
27	21,82	202,6±12,3*	231,3	55	6,2	139,0±11,3*	171,8
28	6,75	116,9±9,9	133,0	Аминазин	5,0	145,4±5,8*	179,7
Контроль	-	87,6±3,6	100	Кофеин	10,0	55,9±4,2*	62,9
				Контроль	-	80,9±6,6	100

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

Замена в фенильном фрагменте молекулы 5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-фенилантраниловой кислоты 2',4'-диметильно-

го (соед.18) радикала на 4'-метоксильный (соед.17), 3',5'-диметильный (соед.19), 2'-метильный (соед.14), 4'-метильный (соед.15), 2'-метоксильный (соед.16) приводит к уменьшению пролонгирующего действия барбитуратов.

Среди метиловых эфиров 5-сульфамоил-N-фенилантраниловых кислот (соед. 25-36) выраженное увеличение длительности этаминал-натриевого сна вызвало соединение 36, которое в дозе 6,85 мг/кг удлиняло нахождение животных в боковом положении на 131,3% ( $p < 0,01$ ). Замена в фенильном фрагменте молекулы 5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-фенилантраниловой кислоты 3'-метильного (соед.27) радикала на 2',5'-диметильный (соед.29), 2'-метильный (соед.26), 4'-метильный (соед.28) приводит к уменьшению потенцирования действия этаминал-натрия.

Выраженное депримирующее действие проявили большинство замещенных 2-N-(R-СН-илиден)-5-сульфамоилантраниловой кислоты (соед. 37-45), которые увеличивали наркотический сон на 64,8% - 158,3%. Наибольший депримирующий эффект в данном ряду был выявлен у соединения 38 - 2-N-(нитробензилиден)-5-сульфамоилантраниловой кислоты, которое в дозе 16,85 мг/кг увеличивало продолжительность сна на 148,4% ( $p < 0,01$ ).

Все исследованные R-СН-илиденгидразиды 2-бром-5-(N,N-диметилсульфамоил)-бензойной кислоты (соед. 46-50) статистически достоверно потенцируют действие барбитуратов на 61%-123,3% ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженное депримирующее действие оказывает соединение 49 - 3'-нитробензиленгидразид 2-бром-5-(N,N-диметилсульфамоил)-бензойной кислоты, которое в дозе 22,5 мг/кг увеличивает продолжительность сна на 123,3% ( $p < 0,01$ ).

Замещенные гидразиды 5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-фенилантраниловой кислоты (соед. 51-55) проявили антагонизм к действию этаминал-натрия. Все исследованные вещества данной группы уменьшают барбитуровый сон на 11,7%- 31,2%. Наиболее выраженный аналептический эффект был выявлен у соединения 53, которое в дозе 6,3 мг/кг, вызывало уменьшение длительности этаминал-натриевого сна 31,2% ( $p < 0,05$ ).

**Выводы**

1. Натриевая соль 4-хлор-5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-3'-метоксифенилантраниловой кислоты (соед. 9) увеличивает длительность этаминал-натриевого сна на 180,0%.

2. 5-сульфамоилзамещенные фенилантраниловой и бензойной кислот являются перспективной группой для поиска веществ, влияющих на функциональную деятельность нервной системы и отбора наиболее активных веществ для дальнейшего исследования.

**Литература**

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств: Практик. справочное руководство / Арана Д.; пер. с англ. - М.: Бином, 2004. - 415 с.
2. Григорьева Л.В. Нейролептическая активность натриевой соли 5-N, N-диэтилсульфамоил-3-метоксифенилантраниловой кислоты / Л.В.Григорьева // Вестник Харьковского национального университета им. В.Н.Каразина. - 2007. - Вып. 14. - С. 13-21.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В.Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - 528 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.
5. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении / С.Н.Мосолов, В.В.Калинин, А.В.Еремин // Новые достижения в терапии психических заболеваний. - М., 2002. - С. 82-94.
6. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. - М., 2000. - 352 с.
7. A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene and antipsychotic agent-induced weight gain in schizophrenic patients: a study of nuclear family-based association / X.D.Mou, Z.J.Zhang, X.R.Zhang [e.a.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. - 2008. - Vol. 33, № 4. - P. 316-320.

8. Effects of vitamin E supplementation on plasma membrane permeabilization and fluidization induced by chlorpromazine in the rat brain / N.Maruoka, T.Murata, N.Omata [e.a.] // J. Psychopharmacol. - 2008. - Vol. 22, № 2. - P.119-127.

9. Human cells and cell membrane molecular models are affected in vitro by chlorpromazine / M.Suwalsky, F.Villena, C.P.Sotomayor [e.a.] // Biophys. Chem. - 2008. - Vol. 135, № 1-3. - P. 7-13.

10.Kerr A. Photocontact allergic and phototoxic studies of chlorproethazine / A.Kerr, J.Woods, J.Ferguson // Photodermatol Photoimmunol Photomed. - 2008. - Vol. 24, № 1. - P. 11-15.

11.Meta-analysis of drop-out rates in randomised clinical trials, comparing typical and atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia / J.L.Martin, V.Perez, M.Sacristan [e.a.] // Eur Psychiatry. - 2006. - Vol. 21, № 1. - P. 11-20.

12.Schizophrenia: moving beyond monoamine antagonists / P.J.Conn, C.Tammaing, D.D.Schoepp, C.Lindsley // Mol. Interv. - 2008. - Vol. 8, № 2. - P. 99-107.

13.The co-catalytic effect of chlorpromazine on peroxidase-mediated oxidation of melatonin: enhanced production of N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine / V.F.Ximenes, A.P.Rodrigues, C.Cabello [e.a.] // J. Pineal. Res. - 2008. - Vol. 44, № 2. - P. 115-120.

14.Thioridazine and chlorpromazine inhibition of ethidium bromide efflux in Mycobacterium avium and Mycobacterium smegmatis / L.Rodrigues, D.Wagner, M.Viveiros [e.a.] // J. Antimicrob. Chemother. - 2008. - Vol. 61, № 5. - P. 1076-1082.

**Резюме**

**Григорьева Л.В.** Исследование взаимодействия 5-сульфамоилзамещенных фенилантраниловой и бензойной кислот с этаминал-натрием.

Исследование влияния на нервную систему 5-сульфамоилзамещенных фенилантраниловой и бензойной кислот проведено по тесту взаимодействия с барбитуратами. В опытах с барбитуратами наибольший депримирующий эффект проявило соединение 9 - натриевая соль 4-хлор-5-5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-3'-метоксифенилантраниловой кис-

лоты, которая в дозе 2,7 мг/кг увеличивает длительность этаминал-натриевого сна на 180,6%. Замена в фенильном фрагменте молекулы 5-(N,N-диэтилсульфамоил)-N-фенилантраниловой кислоты 3'-метильного (соед.27) радикала на 2',5'-диметильный (соед.29), 2'-метильный (соед.26), 4'-метильный (соед.28) приводит к уменьшению потенцирования действия этаминал-натрия.

**Ключевые слова:** 5-сульфамоилзамещенные фенилантраниловой и бензойной кислот, депримирующая активность, аналептическая активность.

#### Резюме

**Григорьева Л.В.** Дослідження взаємодії 5-сульфамоїлзаміщених фенілантранілової та бензойної кислот з етамінал-натрієм.

У дослідях з барбітуратами найбільшу депримуєчу активність виявила сполука № 9 - натрієва сіль 4-хлор-5-(N,N-диетилсульфамоїл)-N-3'-метоксифенілантранілової кислоти, яка у дозі 2,7 мг/кг збільшує тривалість етамінал-натрієвого сну на 180,6%. Заміна у фенільному фрагменті молекули 5-(N,N-диетилсульфамоїл)-N-фенілантранілової кислоти 3'-метильного (спол. 27) радикалу на 2',5'-диметильний (спол. 29), 2'-метильний (спол. 26), 4'-метильний (спол. 28) призведе до зменшення потенціювання дії етамінал-натрію.

**Ключові слова:** 5-сульфамоїлзаміщені фенілантранілової та бензойної кислот, депримуєча активність, аналептична активність.

#### Summary

**Grygoryeva L.V.** Interaction investigation of 5-sulfamoils substituted of phenylantranilic and benzoic acids with ethaminal-sodium.

Investigation of 5-sulfamoils substituted of phenylantranilic and benzoic acids influence on nervous system has been carried out by the test of interaction with barbiturates. The compound 9 - sodium salt 4-chlor-5-(N,N-diethylsulphamoil)-N-3'-methoxyphenylantranilylic acid, which in 2,7 mg/kg dose increases the duration of ethaminal-sodium dream for 180,6% has shown the biggest deprimic effect in the test with barbiturates. Molecule substitutijn in the phenylic fragment 5-(N,N-diethylsulphamoil)-N-phenylantranilylic acid 3'-methylic (compound 27) radical for 2',5'-dimethylic (compound 29), 2'-methylic (compound 26), 4'-methylic (compound 28) leads to decreasing of the potentiating ethaminal-sodium action.

**Key words:** 5-sulfamoils substituted of phenylantranilic and benzoic acids, deprimic activity, analeptic activity.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. Л.В.Савченкова

УДК. 615.216.2:547.857.4

## ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО УЛЬЦЕРОГЕННОГО И МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДИХЛОРСУЛЬФАБЕНА

В.Е.Кашута

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

#### Вступление

В настоящее время в ревматологии широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты, обладающие анальгетическими и противовоспалительными свойствами [2, 9,10,13]. Однако их длительное применение в практической медицине связано с риском развития побочных реакций - гастропатии, нефропатии, проявлением ulcerогенного действия [5,6].

Ульцерогенное действие нестероидных противовоспалительных средств является одним из наиболее частых осложнений лекарственной терапии [11,12]. В связи с этим было изучено влияние дихлорсульфабена на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки у лабораторных животных. Оценка безопасности нового фармакологического вещества дихлорсульфабена β-(4-оксибензилен)-гидразид-2-бром-5-сульфамоилбензойной кислоты, определение характера и выраженности ее повреждающего действия на организм экспериментальных животных является целью доклинических токсикологических исследований [2,5,7,4]. Установлено, что дихлорсульфабен является матолоксичным веществом и обладает широким спектром фармакологической активности.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа выполнена по программе научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме "Создание новых лекарственных препаратов" (№ государственной регистрации 0198U007008).

**Цель исследования** - изучение возможного ulcerогенного и местнораздражающего действия дихлорсульфабена в опытах на лабораторных животных.