

№ 11 (182) 2014
Выпуск 26/1

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1995 г.

**Журнал входит
в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий,
выпускаемых в Российской
Федерации,
в которых рекомендуется публикация
основных результатов диссертаций
на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук**

Учредитель:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

Издатель:

НИУ «БелГУ».
Издательский дом «Белгород»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-21121 от 19 мая 2005 г.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
ЖУРНАЛА**

Главный редактор

О.Н. Полухин,
ректор НИУ «БелГУ», доктор
политических наук, профессор

Зам. главного редактора

И.С. Константинов,
проректор по научной инновационной
деятельности НИУ «БелГУ»,
доктор технических наук,
профессор

Ответственные секретари:

В.М. Московкин,
профессоркафедры мировой экономики
НИУ «БелГУ», доктор географических наук

О.В. Шевченко
зам. начальника УНИД НИУ «БелГУ»,
кандидат исторических наук

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
СЕРИИ ЖУРНАЛА**

Главный редактор серии

В.Ф. Куликовский,
доктор медицинских наук, профессор,
директор медицинского института
(НИУ «БелГУ»)

Заместитель главного редактора

О.А. Ефремова,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Ответственный секретарь

Л.А. Камышников,
кандидат медицинских наук, ассистент
(НИУ «БелГУ»)

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ
Белгородского государственного университета
Медицина Фармация

Belgorod State University
Scientific bulletin
Medicine Pharmacy

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Роль оксида азота в сигнальном каскаде ишемического preconditionирования при ишемически-реперфузионных повреждениях миокарда. **Л.М. Даниленко 5**

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Анализ трансформации интегративных индексов, характеризующих качество жизни и локальный статус больных красным плоским лишаем и их изменения под влиянием традиционной терапии.

Л.И. Анисимова, В.В. Харченко, Т.П. Исаенко, А.А. Новикова 19
Особенности терапии токсических поражений зрительного нерва. **А.И. Березников, Н.Г. Филиппенко 25**

Оценка эффективности гипотензивной терапии у пациентов с гипертонической болезнью в раннем и позднем восстановительном периодах геморрагического инсульта.

Ю.А. Бочарова, Г.С. Маль 29

Коррекция электролитных нарушений у больных тяжелыми формами псориаза комплексным поливитаминно-минеральным препаратом глутамевит **Е.А. Есипова, Л.В. Силина, Н.Е. Шевари, Е.И. Сироткина, Ю.Е. Хархордина 33**

Антикоагулянтная терапия при окклюзионных поражениях сосудов сетчатки и зрительного нерва в зависимости от состояния гемостаза. **О.А. Даниленко, А.И. Березников, Н.Г. Филиппенко 36**

Динамика зрительных функций при применении озонотерапии в комплексном лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. **Н.С. Куржупова, В.И. Баранов 40**
Микробиологический пейзаж и антибактериальная терапия при инфицированном панкреонекрозе. **Т.Н. Малородова, Ю.И. Афанасьев, Т.Г. Покровская, Е.Е. Казакова, Т.В. Анканова 45**

Оценка сопряженности ремоделирования сердца и сонных артерий у больных с артериальной гипертонией. **С.В. Поветкин, И.В. Забелина, Л.В. Черепова, Г.Д. Кобзева, Г.Ю. Шилина 50**

Иммуномодуляторы в комплексной терапии опоясывающего герпеса. **В.Я. Провоторов, Т.В. Бибичева, В.Е. Попов, Ю.А. Рогова, Ю.Е. Хархордина 54**

Эффективность нейропротективной фармакотерапии у больных полупарным ишемическим инсультом на примере регионального сосудистого центра города Курск. **Ю.А. Разумеенко, С.В. Поветкин, В.Б. Ласков, А.А. Корнилов, М.И. Масленникова 57**

Экспериментальное обоснование возможности удаления спирального стента через стенку полового органа. **С.В. Шкодкин, Ю.Р. Колобов, М.И. Козан, С.В. Иванов, Ю.Б. Идашкин, Г.В. Храмов, О.В. Мирошниченко, А.В. Любушкин 61**

Клеточные реакции и цитотоксичность медицинских материалов в отношении лейкоцитарной массы человека. **С.В. Шкодкин, К.А. Бочарова, М.И. Козан, С.В. Иванов, Ю.Б. Идашкин, Е.Ф. Михайлова, Н.Г. Бахтина, О.В. Мирошниченко, А.В. Любушкин 66**

Особенности качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующей железодефицитной анемией. **А.Г. Опарин, А.А. Опарин, О.Е. Шаповалова, Н.В. Лаверова 74**

Адаптационный резерв церебрального кровотока на фоне изменения концентрации кортизола сыворотки крови у больных артериальной гипотонией в структуре неврологической патологии. **Е.К. Зинченко, Е.М. Климова, Т.А. Литовченко, В.А. Флорикян 78**

Клиническое обоснование применения метода дифференциальной термометрии биологически активных точек для оценки действия жидкости с отрицательным окислительно-восстановительным потенциалом. **В.И. Лаптева, К.М. Резников, Е.А. Борисова 87**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Исследование остеопротективных эффектов тетрагидробиоптерина и клопедогрела на модели гипострогенного остеопороза. **А.В. Файтельсон, О.С. Гудырев, Л.В. Корочкина, Г.М. Дубровин, А.В. Иванов, Д.С.Р. Раджжумар 93**

Влияние винпоцетина при терапии с комбинацией антигипертензивных средств на метаболизм мозга животных с артериальной гипертензией и гипертензией, осложненной ишемией мозга. **Н.М. Митрохин, Е.Э. Турянский, Л.М. Макарова, В.Е. Погорельский, С.Я. Скачилова 98**

Изучение влияния комбинации буферного комплекса с растительным экстрактом на обмен кальция и фосфора у неполовозрелых крыс в эксперименте. **Т.И. Ермоленко 104**

Протективное действие эритропозтина при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки. **А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, А.А. Переськина, М.В. Покровский, А.А. Должиков, Л.К. Бусловская 109**

Электрофизиологические и гистоморфометрические изменения в сетчатке крыс при фармакологическом preconditionировании эритропозтином, никорандилом на модели ишемии-реперфузии глаза. **А.А. Переськина, М.В. Покровский, А.С. Шабельникова, А.С. Кашуба, А.А. Должиков, А.В. Пирогов 113**

Члены редколлегии

А.А. Должиков,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Ю.И. Журавлев,
кандидат медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
О.О. Новиков,
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Н.В. Олейник,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
С.П. Пахомов,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
А.В. Цымбалистов,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
М.И. Чурносков,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
А.Л. Ярош,
кандидат медицинских наук, доцент
(НИУ «БелГУ»)

Оригинал-макет **О.В. Чернышева**,
Н.А. Гапоненко
E-mail: efremova.bgu@gmail.com

Подписано в печать 25.06.2014
Формат 60×84/8
Гарнитура Georgia, Impact
Усл. п. л. 26,5
Тираж 1000 экз.
Заказ 165

Подписной индекс в каталоге агентства
«Роспечать» – 18078

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован
в Издательском доме «Белгород»
Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Изучение уровня микроциркуляции в костной ткани при остеопорозе и остеопоротических переломах на фоне терапии рекомбинантным эритропоэтином, розувастатином и их комбинацией. **П.П. Ремизов, О.С. Гудырев, М.С. Соболев, Л.В. Корокина, А.В. Файтельсон, Г.М. Дубровин 118**
Экспериментальные модели ишемического повреждения головного мозга. **О.В. Мясничева, М.В. Покровский, В.В. Гуреев, О.В. Анциферов, М.А. Мартынов 123**
Оценка коррекции морфологических изменений при моделировании эндотелиальной дисфункции сверхмалыми дозами антигел к ENOS на 28-дневной модели L-NAME индуцированного дефицита оксида азота. **А.С. Белоус 127**
Влияние ралейкина на выживаемость животных и липидный обмен в условиях аллоксанового диабета у крыс. **И.П. Бухтиярова, С.М. Дрогвоз, Е.Г. Щекина, А.М. Ищенко 131**
Сегментарное дренирование в профилактике восходящей инфекции. **С.В. Шкодкин, В.П. Бондарев, М.И. Коган, С.В. Иванов, Е.Ф. Михайлова, Н.Г. Бахтина, Ю.Б. Идашкин, О.В. Мирошниченко, А.В. Любушкин 136**
Влияние негативных экзогенных факторов на морфофункциональное состояние поджелудочной железы беременных крыс. **О.В. Николаева, М.В. Ковальцова, С.В. Татарко 144**
Значение цитохимического метода определения функциональной активности эозинофилов при воспалении. **Н.А. Шутова, М.А. Кучерявченко, И.А. Сулхдост 151**
Новые подходы коррекции ADMA-подобного гестоза. **В.В. Гуреев, Е.Г. Ступакова, Е.Г. Гуреева, Д.В. Гончарова 157**

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Сравнительные аспекты элементов системы обеспечения качества лекарственных средств за рубежом и в Украине. **В.М. Толочко, Т.А. Артюх 161**
Фармакоэкономическая эффективность терапии пациентов с папилломавирусной инфекцией в сочетании с урогенитальным трихомониазом. **Т.В. Бибичева, Л.В. Силина, А.А. Зикеева 168**
Количественное определение флавоноидов и суммы полифенолов в надземной части володушки золотистой. **А.В. Глуценко, В.А. Георгияни, Н.Ю. Бевз 172**
Сравнительный анализ биохимических и морфологических показателей крови крыс на третьей стадии процесса ранозаживления при лечении фитоминералосорбентами. **В.Д. Буханов, А.А. Шапошников, А.И. Везенцев, Г.Н. Клочкова, У.А. Круть, Д.П. Охримчук 177**
Влияние концентрации монтмориллонит содержащего сорбента и pH питательной среды на чувствительность *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам. **В.Д. Буханов, А.И. Везенцев, Нгуен Хоай Тьяу, А.А. Шапошников, О.Н. Панькова, П.В. Соколовский, Л.А. Козубова, С.В. Жеребченко 181**
Гидроксикоричные кислоты нефармакопейных видов рода боярышник. **Н.Ф. Гончаров 187**
Эндотелиопротективное действие комбинации тиоктовой кислоты с розувастатином при L-NAME-индуцированном дефиците оксида азота. **В.И. Кочкаров, О.В. Молчанова, Т.Г. Покровская, М.В. Корокин, Л.В. Корокина, А.А. Шапошников, В.А. Руженков, И.А. Токарев, В.В. Пашков 191**
Сравнительная фармакоэпидемиология структуры назначения и потребления лекарственных средств у больных с сочетанной кардиальной патологией. **Ю.В. Лулева, Е.И. Безуглова, Д.С. Рябченко, Н.Г. Филиппенко, С.В. Поветкин 194**
Определение спектра противосудорожного действия новых антиконвульсантов – производных 1,2,3-триазола и 1,3,4-оксадиазола. **Т.Л. Рыбальченко, С.Ю. Штрыголь, В.А. Георгияни 199**
Современные отечественные питательные среды XLD-агар и RVS-бульон для выделения сальмонелл и их использование в клинических лабораториях. **А.П. Шепель, Л.П. Шолохова, О.В. Полосенко, И.И. Марчихина 204**
Исследование сорбционной способности монтмориллонитовых глин провинции Ламдонг по отношению к патогенным микроорганизмам. **А.И. Везенцев, Нгуен Хоай Тьяу, В.Д. Буханов, П.В. Соколовский 209**

СТОМАТОЛОГИЯ

Применение жидкостей с различным окислительно-восстановительным потенциалом при патологии твердых тканей зубов. **А.М. Енин, К.М. Резников, А.В. Суценко, А.Д. Брездынюк 213**

Сведения об авторах 216

Информация для авторов 222

УДК: 547.791.6:547.461.3:615.213

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕКТРА ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ – ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛА И 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА

Т.Л. РЫБАЛЬЧЕНКО
С.Ю. ШТРЫГОЛЬ
В.А. ГЕОРГИЯНЦ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

e-mail: t_ribalchenko@ukr.net

С целью определения спектра антиконвульсивных свойств новые производные 1,2,3-триазола и 1,3,4-оксадиазола изучены на моделях экспериментальных судорог с разным патогенезом. Выявлено, что в реализации противосудорожного эффекта исследуемых соединений ключевую роль играют ГАМК-ергические и глицинергические механизмы.

Ключевые слова: эпилепсия, судороги, производные 1,2,3-триазола, производные 1,3,4-оксадиазола.

Эпилепсия – распространенное, полиморфное по клиническим проявлениям заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с не до конца изученным патогенезом [8, 12]. Фармакотерапия – основной метод лечения эпилепсии и симптоматических судорог. Длительность и непрерывность лекарственной терапии, индивидуальный подбор препарата для каждого пациента, высокая частота возникновения неблагоприятных побочных реакций, а также распространенность фармакорезистентных форм заболевания делают эпилепсию одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [9]. Поэтому остро стоит вопрос разработки новых антиконвульсантов с влиянием на разные механизмы возникновения и развития судорожных состояний [10, 11].

С этой целью исследовано 46 синтезированных в Национальном фармацевтическом университете (г. Харьков, Украина) оригинальных производных 1,2,3-триазола и 1,3,4-оксадиазола, у которых установлена высокая активность на модели тиосемикарбазидных судорог [1, 2, 4, 5, 6].

Цель. Определить спектр антиконвульсивного действия лидеров скрининга, изучить их активность на моделях коразоловых, пикротоксиновых, стрихниновых и камфорных судорог [7].

Материалы и методы. Объектами исследования выбраны лидеры предварительного скрининга: 3-хлор-4-метоксианилид 1-(2'-фторфенил)-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбоновой кислоты (соединение I) и 2-(5-феноксиметил-[1,3,4]оксадиазол-2-илсульфанил)-N,N-дифенилацетамид (соединение II) [1, 2].

Опыты проводили на 96 белых беспородных мышках-самцах массой 20-30 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария Центральной научно-исследовательской лаборатории Национального фармацевтического университета (НФаУ) (заведующий – доктор мед. наук, проф. Штрыголь С.Ю.) в соответствии с санитарно-гигиеническими нормами (природный световой режим «день-ночь», t = 19-24° С, влажность не более 50%) в пластиковых клетках на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к воде.

При выполнении эксперимента соблюдали нормы и принципы, утвержденные Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным (2000 г.) и Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

На модели коразоловых и пикротоксиновых судорог изучали наличие ГАМК-ергических свойств выбранных соединений. Механизм судорожного действия коразола обусловлен угнетающим влиянием на ГАМК_A-сайт, в то время как пикротоксин блокирует хлорный ионофор ГАМК-барбитурат-бензодиазепинового комплекса, что приводит к ослаблению ГАМК-ергических тормозных процессов в ЦНС. Модель стрихниновых судорог выбрана для изучения глицинергических свойств новых веществ, камфорные судороги – с целью анализа влияния исследуемых соединений на обмен моноаминов в головном мозге [7, 8].

Для каждой судорожной модели экспериментальные животные (24 мыши) были рандомизированы на четыре группы (n=6): 1 – контрольная патология; 2 и 3 – мыши, которым вводили соединения I и II соответственно; 4 – группа сравнения, животные которой получали референс-препарат.

Животные экспериментальных групп 2 и 3 получали внутрибрюшинно исследуемые фармакологические препараты. Соединение I вводили в виде тонкой водной суспензии, стаби-



лизированной твином-80, соединение II – в виде водного раствора в дозе 100 мг/кг в профилактическом режиме однократно за 30 мин до введения судорожного яда. Группа сравнения на моделях коразоловых, пикротоксиновых и камфорных судорог получала внутривенно антиконвульсант вальпроевую кислоту в условно эффективной дозе 300 мг/кг [2], а на модели пароксизмов, вызванных стрихнином, судорожное действие которого связано с угнетением глицинергического торможения [3] – внутривенно водный раствор глицина в дозе 50 мг/кг в таком же режиме. Животным групп контрольной патологии вводили внутривенно воду очищенную в аналогичном объеме (0,1 мл на 10 г массы тела).

Судорожные яды вводили в зависимости от модели: коразол – в виде водного раствора в дозе 80 мг/кг подкожно, пикротоксин – в виде водного раствора в дозе 2,5 мг/кг подкожно, стрихнин – в виде водного раствора в дозе 1,2 мг/кг подкожно, камфору – в виде раствора в персиковом масле в дозе 1000 мг/кг внутривенно [7].

Противосудорожное действие оценивали по следующим показателям: латентный период судорог, количество клонико-тонических пароксизмов на 1 мышшь, количество животных с клоническими и тоническими конвульсиями, тяжесть пароксизмов в баллах, время судорожного периода, время гибели и летальность. Если судороги не наступали в течение 1 ч, считали, что латентный период составляет 60 мин. Тяжесть судорог определяли в баллах: 1 – вздрагивание, 2 – манежный бег, 3 – клонические приступы, 4 – клонико-тонические судороги с боковым положением, 5 – тоническая экстензия, 6 – тоническая экстензия, завершившаяся гибелью животного [7].

Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики с использованием среднего значения и его стандартной ошибки. Достоверность различий между группами сравнения определяли с использованием параметрического критерия Стьюдента (t) и углового преобразования Фишера (при учете показателей, выраженных в альтернативной форме), различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Тест антагонизма с пентилентетразолом (коразолом) является одной из основных методик в первичном исследовании противосудорожных препаратов [7]. Результаты исследования на коразоловой модели приведены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние исследуемых соединений на течение коразоловых судорог у мышей (M±m)

Показатели	Контроль (n=6)	Соединение I, 100 мг/кг (n=6)	Соединение II, 100 мг/кг (n=6)	Вальпроевая кислота, 300 мг/кг (n=6)
Латентный период судорог, мин	6,5±1,2	51,3±8,7***	4,5±0,9**	42,9±10,8**
Тяжесть судорог, баллы	3,5±0,5	0,7±0,7**	5,0±0,6**	1,0±0,6*
Число клонических и тонических пароксизмов на 1 мышшь	2,0±0,6	0,2±0,2*	3,3±0,7**	0,3±0,2*
Количество мышей с судорогами, %:				
клоническими	100	16,7***	100###	33,3***
тоническими	16,7	16,7	83,3***/###	0
Время гибели, мин.	34,5 (n=1)	-	12,3±3,3 (n=5)	-
Летальность, %	16,7	0	83,3***/###	0

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно группы контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно группы сравнения (вальпроевая кислота)

Как видно из таблицы 1, соединение I в дозе 100 мг/кг проявляло выраженный антагонизм с коразолом: достоверно относительно контроля увеличивался латентный период конвульсий в 7,8 раза, уменьшалась тяжесть судорог и число приступов на 1 мышшь в 5,2 и 11,8 раза соответственно, а также статистически значимо снижалось количество мышей с клоническими пароксизмами. В целом соединение I не уступало, а по отдельным показателям (количество мышей с клоническими судорогами) в 2 раза превышало по эффективности препарат сравнения – классический антиконвульсант вальпроевую кислоту [2, 3, 9]. Соединение II в аналогичных условиях выявляло проконвульсивные свойства: его применение сопровождалось недостоверным относительно контроля снижением латентного периода пароксизмов в 1,4 раза, увеличением тяжести и числа приступов на 1 мышшь в 1,4 и 1,7 раза соответственно. Кроме того, соединение II статистически достоверно увеличивало количество мышей с тоническими пароксизмами и летальность в группе в 5 раз относительно контроля.

Результаты исследования на модели пикротоксиновых судорог приведены в таблице 2.



Из таблицы 2 видно, что соединение I в дозе 100 мг/кг, как и препарат сравнения вальпроевая кислота в дозе 300 мг/кг [2, 5], повышало латентный период конвульсий, уменьшало тяжесть пароксизмов, число приступов на 1 мышшь, а также количество мышшей с клоническими и тоническими судорогами, однако за счет большой дисперсии эта разница не достигала уровня статистической значимости. Все показатели экспериментальной группы, в которой животные получали соединение II в дозе 100 мг/кг, не отличались от аналогичных группы контроля.

Таблица 2

Влияние исследуемых соединений на судорожный синдром у мышшей, вызванный введением пикротоксина (M±m)

Показатели	Контроль (n=6)	Соединение I, 100 мг/кг (n=6)	Соединение II, 100 мг/кг (n=6)	Вальпроевая кислота, 300 мг/кг (n=6)
Латентный период судорог, мин	30,0±9,6	49,1±7,0	30,9±6,3 [#]	53,1±6,9
Тяжесть судорог, баллы	2,5±0,9	0,5±0,5	2,5±0,5 [#]	0,5±0,5
Число клонических и тонических пароксизмов на 1 мышшь	0,7±0,2	0,3±0,2	0,8±0,2	0,3±0,3
Количество мышшей с судорогами, %:				
клоническими	50	16,7	83,3	16,7
тоническими	16,7	0	0	0
Время гибели, мин.	1,1 (n=1)	-	-	-
Летальность, %	16,7	0	0	0

Примечание. [#] – p<0,05 – относительно группы сравнения, животные которой получали вальпроевую кислоту.

Для оценки влияния исследуемых соединений на глицинергические механизмы патогенеза судорожного синдрома у мышшей использовали модель судорог, вызванных стрихнином (табл. 3).

По результатам, приведенным в таблице 3, соединение I проявляло ярко выраженные антиконвульсивные свойства, оказывая 100%-ный защитный эффект на данной экспериментальной модели. Соединение II в аналогичных условиях также демонстрировало значительную противосудорожную активность: достоверно увеличивало латентный период конвульсий в 4,8 раза, снижало тяжесть приступов и число пароксизмов на 1 мышшь в 4 раза по отношению к контролю. К тому же соединение II в 3 раза уменьшало количество мышшей с клоническими судорогами и в 6 раз – с тоническими, а также в 6 раз статистически достоверно снижалась летальность в группе относительно контроля. Препарат сравнения - глицин - в дозе 50 мг/кг [3] на данной модели также оказывал противосудорожный эффект, что проявлялось в удлинении латентного периода первых конвульсий в 3 раза (p>0,05), достоверном снижении тяжести приступов в 2,2 раза, количества мышшей с клоническими и тоническими судорогами (в 2 и 1,5 раза соответственно), тенденцией к уменьшению числа пароксизмов на 1 мышшь в 1,7 раза. Кроме того, препарат сравнения достоверно снижал летальность животных в 1,5 раза относительно контроля. Однако по выраженности эффекта глицин значительно уступал как соединению II, так и соединению I.

Таблица 3

Влияние исследуемых соединений на течение стрихниновых судорог у мышшей (M±m)

Показатели	Контроль (n=6)	Соединение I, 100 мг/кг (n=6)	Соединение II, 100 мг/кг (n=6)	Глицин, 50 мг/кг (n=6)
Латентный период судорог, мин	9,1±0,6	60,0±0,0 ^{***/#}	43,5±10,5 ^{**}	27,1±10,5
Тяжесть судорог, баллы	6,0±0,0	0,0±0,0 ^{***/#}	1,5±1,0 ^{**}	2,7±0,8 ^{**}
Число клонических и тонических пароксизмов на 1 мышшь	2,0±0,0	0,0±0,0 ^{***/#}	0,5±0,3 ^{**}	1,2±0,4
Количество мышшей с судорогами, %:				
клоническими	100	0 ^{***/###}	33,3 ^{***/#}	50 ^{**}
тоническими	100	0 ^{***/###}	16,7 ^{***/#}	66,7 [*]
Время гибели, мин.	9,3±0,5	-	10,3 (n=1)	10,7±1,6 (n=4)
Летальность, %	100	0 ^{***/###}	16,7 ^{***/#}	66,7 [*]

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – относительно группы контроля; # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001 – относительно группы сравнения, животные которой получали глицин.



На модели камфорных судорог анализировали влияние исследуемых соединений на пароксизмы, вызванные нарушением обмена церебральных катехоламинов (табл. 4).

Таблица 4

Влияние исследуемых соединений на судорожный синдром у мышей, вызванный камфорой (M±m)

Показатели	Контроль (n=6)	Соединение I, 100 мг/кг (n=6)	Соединение II, 100 мг/кг (n=6)	Вальпроевая кислота, 300 мг/кг (n=6)
Латентный период судорог, мин	4,3±1,1	17,0±8,7	5,6±2,1	10,2±4,3
Тяжесть судорог, баллы	5,3±0,4	4,0±0,9	5,3±0,4 [#]	3,8±0,3 [*]
Число клонических и тонических пароксизмов на 1 мышшь	4,7±1,1	5,2±1,4	4,5±0,8	8,7±2,1
Количество мышей с судорогами, %: клоническими тоническими	100 100	83,3 50 [†]	100 83,3	100 66,7 [*]
Время гибели, мин.	11,3±2,9	16,0±1,6	13,7±2,7	26,2±8,5
Летальность, %	100	83,3	100	66,7 [*]

Примечание. * – $p < 0,05$ – относительно группы контроля; [#] – $p < 0,05$ – относительно группы сравнения, животные которой получали вальпроевую кислоту.

Анализ таблицы 4 показывает, что соединение I обладало умеренными противосудорожными свойствами на данной экспериментальной модели: в 4 раза увеличивало латентный период конвульсий, в 1,3 раза снижало тяжесть приступов и количество мышей с тоническими пароксизмами в 2 раза, однако лишь последний показатель достигал уровня статистической значимости. Соединение II в аналогичных условиях не оказывало фармакологического эффекта – все показатели находились на уровне группы контроля. Препарат сравнения - вальпроевая кислота - по выраженности противосудорожного действия превышало соединение I: на фоне его приема в 2,4 раза возрастал латентный период конвульсий ($p > 0,05$), а также достоверно снижалась тяжесть пароксизмов в 1,4 раза, количество мышей с тоническими приступами и показатель летальности в 1,5 раза; число клонических и тонических пароксизмов на 1 мышшь увеличивались в 1,9 раза по сравнению с контролем, однако за счет высокой дисперсии показателя это значение не достигло уровня статистической значимости.

Обсуждение результатов. Ранее изучена фармакологическая активность производных 1,2,3-триазола и 1,3,4-оксадиазола [1, 2, 4, 5, 6]. PASS C&T-прогноз биологической активности (Prediction Activity Spectra for Substances: Complex & Training) показал возможность действия исследуемых веществ на ЦНС, противосудорожной и противосудорожной активности за счет влияния на ГАМК-рецепторы (вероятность от 0,591 до 0,841) [2, 4]. Результаты настоящего исследования подтверждают точность этого прогноза. У соединений I и II высокая противосудорожная активность сочетается с отсутствием миорелаксантного действия, что безусловно, является благоприятной особенностью их фармакодинамики [1, 2]. ЕД₅₀ этих соединений составляет 105-108 мг/кг [2]. Оба вещества практически не токсичны (ЛД₅₀=2950-3100). Для вальпроевой кислоты ЛД₅₀=670 [6]. Эти данные убедительно свидетельствуют о высоком терапевтическом индексе новых соединений и подтверждают их безопасность.

Механизм противосудорожного действия соединения I, судя по результатам фармакологического анализа, может быть связан с влиянием на ГАМК-, глицин- и катехоламинергические механизмы, что экспериментально обосновывает его эффективность при различных клинических формах эпилептических судорог. Механизм противосудорожного действия соединения II, очевидно, преимущественно связан с усилением глицинергических тормозных процессов.

Выводы:

1. Впервые установлена противосудорожная активность производных 1,2,3-триазола (3-хлор-4-метоксианилид 1-(2'-фторфенил)-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбоновой кислоты) и 1,3,4-оксадиазола (2-(5-феноксиметил-[1,3,4]оксадиазол-2-илсульфанил)-N,N-дифенилацетамид) на экспериментальных моделях судорог с разным патогенезом.

2. 1,2,3-триазол (3-хлор-4-метоксианилид 1-(2'-фторфенил)-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбоновой кислоты) - проявляет выраженный эффект на моделях судорог, вызванных введением коразола и стрихнина, оказывает умеренный антиконвульсивный эффект на модели пикротоксиновых и камфорных судорогах, что свидетельствует о влиянии на ряд нейромедиаторных систем головного мозга (ГАМК-, глицин- и катехоламинергические процессы).

3. 1,3,4-оксадиазол (2-(5-феноксиметил-[1,3,4]оксадиазол-2-илсульфанил)-N,N-дифенилацетамид) – оказывает противосудорожное действие только на модели стрихниновых судорог, что позволяет предполагать глицинергические механизмы.

Литература

1. Георгіянц В.А. Синтез, фізико-хімічні властивості та протисудомна активність нових похідних 5-(4-метоксі)бензил-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти / В.А. Георгіянц, Л.О. Перехода, Т.Л. Рибальченко [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 6. – С. 26-32.
2. Глущенко А.В. Протисудомна активність похідних 1-заміщеного 5-метил(аміно)-1,2,3-триазолу / А.В.Глущенко, Т.Л.Рибальченко, С.Ю.Штриголь, [та ін.] // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – № 3 (8). – С. 28-34.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2008. – 1206 с.
4. Перехода Л.О. QSAR-аналіз похідних 1,2,3-триазолу(1Н), що проявляють протисудомну активність // Вісник фармації. – 2012. – № 1. – С. 54-56 .
5. Перехода Л.О. Протисудомна активність диметилінових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонових кислот та її залежність від молекулярної будови / Л.О.Перехода, В.А.Георгіянц, Т.Л. Рибальченко, [та ін.] // Клінічна фармація. – 2009. – Т.13. – №3. – С. 66-70.
6. Перехода Л.О. Синтез та фармакологічна активність диметилінових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонових кислот / Л.О. Перехода, В.А. Георгіянц, С.В. Плис [та ін.] //Журнал орг. та фарм. хімії. – 2007. – Т. 5. – вип. 2 (18). – С. 45-48.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / [Под редакцией д.м.н. Миронова А.Н.]. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
8. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник. – 9-е изд., перераб., доп. и испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 736 с: ил.
9. Genton P. Progress in pharmaceutical development presentation with improved pharmacokinetics: a new formulation for valproate / P.Genton // Acta Neurol Scand. – 2005. – № 182. – P. 26-32.
10. Gerlach A.C. Antiepileptic Drug Discovery and Development: What Have We Learned and Where Are We Going? / A.C. Gerlach, J.L. Krajewski // Pharmaceuticals. – 2010. – № 3. – P. 2884-2899.
11. Kaindl A. M. Antiepileptic drugs and the developing brain / A. M. Kaindl, S. Asimiadou, D. Manthey [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2006. – № 63. – P. 399-413.
12. Majkowski J. Antiepileptic Drugs Combination Therapy and Interactions / J. Majkowski, F. Blaise, D. Bourgeois [et al.] // Cambridge University Press, 2005. – P. 54 – 60.

DEFINITION OF SPECTRUM OF THE ANTICONVULSANT ACTIVITY FOR THE NEW ANTICONVULSANTS – 1,2,3-TRIAZOLE AND 1,3,4-OXADIAZOLE DERIVATIVES

T.I. RYBALCHENKO
S.Y. SHTRYGOL
V.A. GEORGIYANTS

*National University of Pharmacy,
Kharkov, Ukraine*

e-mail: t_ribalchenko@ukr.net

The new derivatives of 1,2,3-triazole and 1,3,4-oxadiazole were studied on experimental models of seizures with different pathogenesis for determination of the spectrum of anticonvulsant properties. It is revealed, that GABA - and glycinergic mechanisms play a key role in realization of anticonvulsant effect of the studied compounds.

Key words: epilepsy, seizures, 1,2,3-triazole derivatives, 1,3,4-oxadiazole derivatives.