

№ 18

Экспериментальная и клиническая ФАРМАКОЛОГИЯ



Приложение

2018



V съезд фармакологов России

«НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ПОИСКА И СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ»

МАТЕРИАЛЫ СЪЕЗДА

14 – 18 мая 2018 года
г. Ярославль



ФОЛИУМ

Конспект
Уч. секция
доцент



Подпись Сабирова заверяю

декан факультета

Ярославский государственный университет им. П. Я. Флаева

Целью проводимых исследований нейропротектор- HLDF-6 является создание препарата для лече- Паркинсона (БП).

Материалы и методы. Объектом данного исследования HLDF-6, строение которого соответствует GTGENHR46 фактора дифференцировки лейкоци- тические нейропротекторных свойств пептида на МФТП-модели поздней досимптомной в результате двукратного внутривенного введения нейротоксина МФТП мышам C57BL/6 в с интервалом 2 часа. Лечебное действие в резуль- е ежедневного интраназального введения пеп- по нормализации двигательной ак- «Grid test» и нормализации уровней моноами- . Анксиолитическая активность пептида на мышам BALB/c и C57BL/6 по измене- активности в тестах ОП и ПКЛ. При этом способность нейрорецепторов в структурах мозга.

Результаты и их обсуждение. Известно, что пептид высокой нейропротекторной активностью на Альцгеймера. Нами впервые показано, что HLDF-6 способствует восстановлению нарушенной ниг- дофаминергической системы (основной орган, по- болезни Паркинсона). Показано, что через введение МФТП происходит снижение уров- на в стриатуме на 58 % и достоверное снижение вре- животных на горизонтальной решетке в тес- . В результате хронического трехнедельного ин- введения пептида HLDF-6 в дозе 300 мкг/кг, достоверное увеличение уровня дофамина в стри- на 54 % от контроля, и достоверное увеличение животных на горизонтальной решетке в на 26 %. Хроническое введение пептида приво- снижению двигательной дисфункции, так и вос- дофамина в стриатуме, что свидетельству- дофаминергической системы мозга. В другого препарата кроме пептида HLDF-6, остановить нейродегенеративный процесс и стимулировать восстановление на- в результате этой патологии структур головного хронического трехнедельного введения HLDF-6 высоко тревожным мышам BALB/c в тесте ОП на 150 %.

Преимущества пептида HLDF-6 перед другими лекарственными средствами определяются по лечебных свойств как: оригинальность, вы- терапевтического действия, высокая эффектив- в терапевтических дозах, отсутствие нежелательных, отсутствие токсичности, эффективный интраназальное введение). Это делает пер- на основе пептида HLDF-6 лекарственно- болезни Паркинсона и в качестве се- эффективного противотревожного средст- тревожных расстройств.

Данные данные позволяют рекомендовать изученные эффективных и безопасных адаптоге- здорового человека.

Ферментативные протеиназы биохимические маркеры депрессивных расстройств патологий в эксперименте тревожное применение их ингибиторов

Воронина Т. А., Незнамов Г. Г.

В. В. Закусова,
И. Н. Ореховича, Москва,

важная роль протеолитических ферментов, в организме функции эндогенных пептидов. нарушения функционирования этих основной развития ряда патологических со- паркинсонизм, болезнь Альцгеймера образование, модификацию и инактивацию

нейропептидов протеазы и пептидазы контролируют концен- трацию этих биорегуляторов.

Роль пролинспецифических ферментов в патогенезе психи- ческих заболеваний, в том числе тревожных расстройств и де- прессии изучается уже более 20 лет. В клинике большой деп- рессии наблюдают экспрессию пролилэндопептидазы (ПЭП) и подавление активности дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (Maes M. et al., 1997). В исследованиях лаборатории психофар- макологии НИИ фармакологии имени В. В. Закусова была вы- явлена высокая антидепрессивная и анксиолитическая актив- ность ингибиторов ПЭП, превышающая в 5 – 10 раз актив- ность классических психотропных препаратов амитриптилли- на и диазепам (Золотов Н. Н. и др., 1996). Данные об измене- ниях активности пролинспецифических ферментов в клинике большой депрессии послужили основой при разработке лабора- торной модели тревожно-депрессивного состояния у крыс (Krupina N. et al., 2010 – 2013) и исследований активности ПЭП, ДПП-4 и аденозинземаминазы (АДА) у больных с тревож- ными расстройствами при терапии феназепамом и фамомоти- золом (Syunyakov T. et al., 2017). В клинике неонатологии было показано, что активность ДПП-4 в сыворотке крови здоровых матерей до и после родов выше, чем у небеременных здоровых женщин и повышается по мере приближения родов. Также ус- тановлено, что ДПП-4 участвует в процессах воспаления и ней- родегенерации при ишемическом поражении ЦНС (Yakovleva A. et al. 2015).

Все вышесказанное определяет перспективность целена- правленного синтеза, биохимического исследования *in vitro* и изучения фармакологических эффектов новых ингибиторов ПЭП и ДПП-4.

Синтезированные нами оригинальные низкомолекулярные ингибиторы ПЭП и ДПП-4 обладали выраженными ноотроп- ными, антидепрессантными, анксиолитическими и геропротек- торными свойствами в эксперименте.

Кроме того, показано ингибиторное взаимодействие ингиби- торов ПЭП с ДПП-4 за счет стабилизации структуры ингибито- ра в активном центре фермента водородными связями и гидро- фобными взаимодействиями (Zolotov N. et al., 2017). Необходи- мо подчеркнуть большой интерес зарубежных исследователей к различным низкомолекулярным ингибиторам этих ферментов. Использование этих веществ открывает перспективу создания новых эффективных препаратов, воздействующих на пепти- дергическое звено регуляции функциональных систем в норме и различных патологических процессов.

Высокогорная фармакология: научно-практические аспекты

Зурдинов А. З., Кундашев У. К., Махмудова Ж. А.

Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева,
Бишкек, a-zurdinov@yandex.ru

Актуальность. Влияние экстремальных факторов высоко- горья на организм человека является предметом изучения раз- ных специалистов биологического и медицинского профиля в течение многих десятилетий. Интерес к данной проблеме оста- ется непреходящим в связи со многими причинами, такими как миграционные процессы, промышленное освоение высокогор- ных регионов, развитие горного туризма и спорта, выполнение заданий военного характера и т.д. Большинство проведенных исследований были посвящены вопросам физиологии и патоло- гии организма при адаптации к условиям различных высот. Также в малочисленных исследованиях было показано моди- фицирующее влияние комплекса высокогорных факторов на фармакодинамику отдельных групп лекарственных средств (в частности, кардио-, вазотропных, депримирующих ЦНС препа- ратов). Однако надо признать, что вопросы фармакологической коррекции адаптационных процессов в целом, и кроме того, ха- рактер влияния различных групп медикаментов при патологических состояниях, а также в условиях выполнения определен- ных видов деятельности (физическая, операторская и др.) на разных высотах остаются далеко еще не изученными. Поэтому целесообразность проведения дальнейших эксперименталь- но-клинических исследований в условиях высокогорья по выяс- нению указанных вопросов, на наш взгляд, не вызывает сомне- ний.

Цель исследования: изучить в экспериментах на живот- ных течение катехоламинового кардионекроза в условиях вы-

сокогорья и выбор медикаментозных методов его профилактики и лечения, а также возможности фармакологической оптимизации функционального состояния организма человека на фоне выполнения физических нагрузок на разных высотах.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводились на кроликах породы «Шиншилла» на перевале Туя-Ашу (3200 м. над ур. моря). Кардионекроз вызывался введением гидрохлорида адреналина, а для его профилактики и лечения применялись атенолол, нормодипин и КоQ10. При этом были изучены уровни кардиоспецифических маркеров — аспаратаминотрансферазы (АсАт), креатинкиназы — МВ (КК-МВ) и тропонина I (ТрI), а также показатели гемостаза по общепринятым методикам и зарегистрировались показатели ЭКГ.

Исследования функционального состояния организма у горнорабочих на фоне выполнения физической работы проводились в условиях высокогорного рудника Кумтор на различных высотах (1670 м и 4200 м. над ур. моря). Согласно дизайну, рандомизированные, плацебоконтролируемые исследования проводились в соответствии с правилами ICH GCP с использованием известных актопротекторов (метапрот, ладастен и их комбинация). В ходе исследования: мониторировались показатели гемодинамики и психофизиологического состояния горнорабочих.

Результаты исследования. Установлено, что у животных с кардионекрозом на 3-и и 30-е сутки пребывания в горах нормодипин, атенолол, и их сочетание с КоQ10 снижают уровни АсАт, КК-МВ и ТрI. При этом показатели гемостаза приобрели гипокоагуляционные тенденции и улучшились функции миокарда. Используемые представители актопротекторов, позволили уже в первые сутки пребывания в горах предупредить повышение системного АД и ЧСС, улучшить психофизиологические показатели как в условиях покоя, так и при физических нагрузках.

Выводы. Таким образом, нормодипин, атенолол и их сочетание с КоQ10 повышают устойчивость миокарда к повреждающему действию экзо- и эндогенного адреналина, нормализуют функциональные показатели работы сердца и гемостаза в условиях высокогорья и могут служить ориентиром для клинической высокогорной медицины. Выявлено, что метапрот обеспечивает оптимальное функционирование ССС и ЦНС уже к 7-м суткам пребывания в экстремальных условиях высокогорья. Комбинация использованных актопротекторов уже на 2-е сутки позволяет стабилизировать ЧСС и САД до функционального приемлемого уровня, а также улучшает психофизиологическое состояние у исследуемого контингента лиц уже к концу 7-х суток пребывания в высокогорье.

Анализ и оценка рациональности применения лекарственных средств у пожилых пациентов по структуре и профилю назначений в Кыргызской республике

Зурдинова А. А., Вальдман Е. А.

Кыргызско-Российский Славянский Университет, Бишкек, aidazur@mail.ru

Цель работы. Изучение структуры и профиля применения лекарственных средств (ЛС) у пожилых пациентов в терапевтическом отделении и анализ по назначению потенциально нереконструированных лекарственных средств (STOPP/START-критерии в редакции 2015 г.)

Материал исследования. 185 историй болезней пациентов из терапевтического отделения Национального госпиталя МЗ КР за 2016 год, критерии отбора возраст 65 – 80 лет — 111 историй болезней для анализа, STOPP/START-критерии (2015 г.).

Методы исследования. Выкопировка данных из 111 листов назначений в специально разработанные карты по использованию ЛС, фармакоэпидемиологический анализ лекарственных средств по структуре и профилю назначений, анализ назначений согласно STOPP/START-критериям, полученные данные обработаны при помощи программы SPSS 16.0.

Результаты исследования. Причинами госпитализаций пациентов были в 21,6 % случаях ишемическая болезнь сердца (ИБС), в 12,9 % — гипертоническая болезнь (ГБ), в 7,5 % — хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), 21 % люмбагия, 36,7 % — цервикокраниалгия. Структура сопутствующих заболеваний была представлена следующим образом: 51 %

— ГБ, 24 % — ожирение, 23 % — гиперхолестеринемия, 19 % — атеросклероз сосудов головного мозга, 19 % — хроническая энцефалопатия, 18 % — хроническая сердечная недостаточность (ХСН). По профилю ИБС структура представлена следующим образом: в 70 % случаев — «60-АСС», в 70 % — «Милдронат», в 50 % — «Корона-амлодипин», в 43 % — аторвастатин, в 33 % — «Торвадил», в 25 % — пираретам, в 23 % — фуросемид, в 20 % — «Вель» (кандесартан), в 15 % — «Ривотрил», в 15 % — «Актовегин», в 13 % — варфарин, в 13 % — «Диклофенак» и др. В назначениях имеет место полипрагмазия: 67 % пациентов применяли 6 – 10 ЛП. Выявлены следующие STOPP-критерии в назначениях: в 20 % случаев фуросемид, в то время как ХСН только указывалась у 10 % пациентов; в 20 % — кандесартан, что повышает риск падений, но при этом отсутствуют данные по определению риска у пациентов; в 58 % — амлодипин без выявления признаков заборов в анамнезе; в 30 % — клозапам, выявлен риск падений за последние 3 месяца; в 10 % — в истории нет данных по фибрилляции предсердий; в 13 % диклофенак и 13 % варфарин — без прикрытия ИАПФ; назначены препараты без доказательной базы по эффективности и безопасности их применения, данные назначений не подтверждены клиническими руководствами и рекомендациями (Милдронат, Актовегин, Тривит В, пираретам). При этом отсутствуют такие START-критерии как назначение 43 % пациентов статинов, 70 % — ацетилсалициловой кислоты, 70 % — ИАПФ, хотя у 18 % пациентов имеется сопутствующая ИБС.

Обсуждение. Средний возраст пациентов составил $73 \pm 5,6$ лет. Имеет место полипрагмазия (в среднем 7,5 препаратов на одного больного). В среднем на 1 пациента приходилось $5 \pm 2,4$ диагнозов, что свидетельствует о полипрагмазии в пожилом возрасте. Применение STOPP/START критериев в течение госпитализации у пожилых выявила низкое качество фармакотерапии.

Выводы. Критерии созданы для предотвращения избыточного и необоснованного назначения лекарственных средств у пожилых людям (старше 65 лет), улучшения качества жизни пациентов и могут применяться во всех органах здравоохранения.

Стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках

¹Зюльков Г. Н., ¹Удуд Е. В., ¹Мирошниченко Л. А., ¹Полякова Т. Е., ¹Жданов В. В., ^{1,2}Удуд В. В.

¹НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гальперина, Томского НИМЦ;

²Томский государственный университет, Томск, zgn@pharmso.ru

Актуальность. Фармакологическое действие многих лекарственных средств заключается преимущественно в защите, либо в модуляции функций сохранившихся в условиях патологии зрелых клеточных элементов. Данная возможность фармакологического вмешательства в ряде случаев является несостоятельной. Достижения в области клеточных технологий привели к возможности развития нового направления фармакологической регуляции в регенеративной медицине — «Стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках». Указанный подход предполагает использование в качестве мишеней для действия отдельных сигнальных молекул, вовлеченных в процесс реализации ростового потенциала тех или иных прогениторных клеток, либо элементов микроокружения, опосредованно участвующих в регенерации тканей. При этом вскрытие носительной специфики передачи сигнала в различных клетках позволит рассчитывать на создание селективных средств.

Цель. Выявить специфику участия отдельных звеньев внутриклеточной сигнальной трансдукции в реализации функций регенераторно-компетентных клеток различных тканей. Оценить возможность стимуляции регенерации пораженных патологическим процессом тканей с помощью модификации активности сигнальных молекул.