

знижувався рівень МДА (-18 %, $P \leq 0,2$). Показники антиоксидантного захисту після застосування КФМТ мали значуще зростання відносно групи негативного контролю. Визначені ефекти могли бути пов'язані з наявністю у суспензії стовбурових клітин власних антиоксидантів.

Зроблено висновок, що розбалансування тиреоїдної системи на фоні розвитку АІТ у щурів супроводжувалося розбалансуванням системи ПОЛ. Застосування КФМТ на ранніх термінах післядії нівелювало посилення пероксидації, вірогідніше за все за рахунок наявності у власному резерві значної кількості біологічно активних сполук з антиоксидантною активністю, вивільнення яких може вирівнювати баланс цієї системи.

N-АЦИЛЬОВАНИ ([1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-С]ХІНАЗОЛІН-2-ІЛ)АЛКІЛ-, АРАЛКІЛ-, АРИЛ-)АМІНИ ТА ЇХ СТРУКТУРНІ АНАЛОГИ – ПЕРСПЕКТИВНИЙ КЛАС ПРОТИСУДОМНИХ АГЕНТІВ

Мартиненко Ю.В.¹, Бухтіярова Н.В.¹, Коваленко С.І.¹, Беленічев І.Ф.¹
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна¹

Відомо, що в основі виникнення епілептичних станів у мозку лежать біохімічні порушення, серед яких особливе місце належить метаболізму нейромедіаторів. При епілепсії активується ряд нейрохімічних механізмів, таких як порушення синтезу трансмітерів, їх неадекватне вивільнення в синаптичну щілину або порушення виділення з неї, зміна чутливості та пошкодження рецепторів збуджуючих і гальмівних медіаторів. Крім того, важливу роль в патогенезі епілепсії відіграє оксидативний стрес, який приводить до локальної тканинної гіпоксії в епілептичному вогнищі. Це призводить до надмірного накопичення великої кількості активних форм кисню та стимулюванню перекисного окиснення ліпідів, які викликають і підсилюють процеси деполяризації мембран. Порушення біоенергетики та іонного гомеостазу призводить до значних змін нейромедіаторного обміну, підвищенню рівня збудження медіаторів, які проявляють ексайтотоксичний ефект.

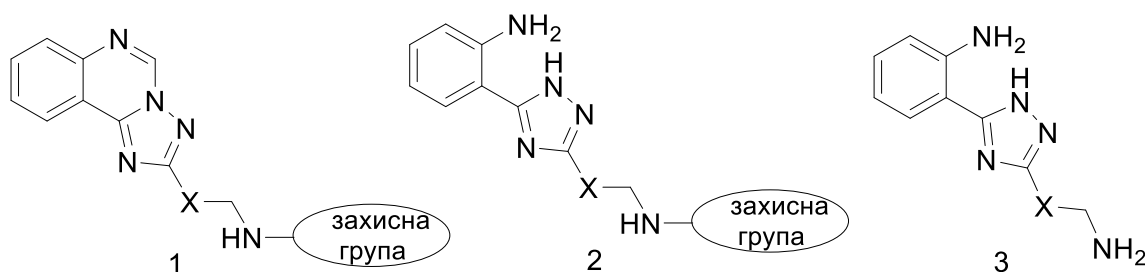
Для кореляції зазначених станів застосовуються різні групи лікарських засобів (інгібітори вивільнення глутамата (фенітоїн, ламотриджин), інгібітори ГАМК-А-рецепторів (бензодіазепіни) та ГАМК-трансамінази (вігабатрин), антагоністи NMDA-рецепторів (вальпроєва кислота), блокатори зворотнього захвату ГАМК з синаптичної щілини (тіагабін), блокатори кальцієвих каналів Т-типу (етосуксімід)).

Останнім часом встановлено, що гістамін та H₃R-рецептори відіграють важливу роль у патогенезі епілептичних судом, адже саме вони контролюють синтез і вивільнення не тільки гістаміна, а і інших нейромодуляторів (ацетилхолін, глутамат, ГАМК, норадреналін, серотонін та допамін) у варіабельних ділянках головного мозку. Виявлені антагоністи/агоністи H₃R-рецепторів показали новий напрямок пошуку препаратів для лікування нейропсихічних розладів. Більшість із них (тіопірамід, ципралісант,

ципроксифан, пілолісант, тощо) знаходяться на різних стадіях клінічного впровадження з різноманітними фармакологічними профілями (нарколепсія, депресія, шизофренія, епілепсія, тощо).

Одним з перспективних напрямків створення агоністів та антагоністів гістамінових рецепторів є синтез структурних аналогів гістаміну. Незважаючи на те, що кількість структурних класів серед антагоністи/агоністи HR-рецепторів постійно зростає, майже всі вони мають подібну структуру: основний фрагмент (аміногрупа або третинний амін), який пов'язаний через «лінкерну» групу (алкільна група) з центральним ядром (гетероцикл з надлишковою π -електронною густиною або гетероатом), заміщений різними структурними елементами з певними фізико-хімічними властивостями (ліпофільність, кислотність, основність).

Отже, метою даної роботи є оцінка протисудомної активності серед сполук, які в своїй структурі мають алкіл-, алкаріл- та ариламінні групи, поєднані з хіназоліновим та триазольним фрагментом (рис. 1).



X = -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(Me)-, -CHCH(Me)₂-, -CHCH₂CH(Me)₂-,
-CH(CH₂)₂SMe-, -CHCH₂C₆H₅-, -C₆H₄-CH₂-(p), -C₆H₄-(p)

R = Ac, Bz, Boc

Рис. 1 Будова сполук, що досліджувались на протисудомну активність

Дослідження протисудомної активності проводили на моделі пентилентетразолових судом шляхом одноразового підшкірного введення «Коразолу» у дозі 80 мг/кг в 0.9% розчині натрію хлориду. В якості препарату порівняння був використаний «Ламотриджин». Введення експериментальним тваринам *N*-ацетил-([1,2,4]триазоло[1,5-*c*] хіназолін-2-іл-)алкіл-(алкаріл-, арил-)амінів (1) приводило до збільшення латентного періоду судом, у порівнянні з контролем. Вони також скорочували тривалість клоніко-тонічних судом та запобігали летальності тварин. Заміна *N*-ацетильного на *N*-бензоїльний фрагмент у зазначених сполуках 1 дозволила виділити сполуку з найбільш високою активністю, яка збільшує латентний період судом на 35.4 хв., зменшує тривалість клоніко-тонічних судом на 4.4 хв. та запобігає летальності тварин до 60%. Тобто, за деякими показниками перевищує або конкурує з препаратом порівняння «Ламотриджин». Сполуки з метильною та бензильною «лінкерними» групами (2, 3) збільшують латентний період та тривалість клоніко-тонічних судом, однак поступаються запобіганню летальності, у порівнянні з «Ламотриджином».

Таким чином, вперше виявлена протисудомна активність серед невідомих *N*-ацильованих ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)алкіл-, аралкіл-, арил-)амінів та їх структурних аналогів і встановлено, що вони на моделі пентилентетразолових судом за деякими показниками перевищують або конкурують з найбільш застосовуваним в епілептології лікарським препаратом «Ламотриджин». Зазначене є вагомим аргументом їх подальшої структурної модифікації, поглибленого вивчення механізмів дії та дослідження на інших експериментальних моделях.

ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКУЮ ЧИСТОТУ ГЕЛЯ, СИНТЕЗИРОВАННОГО НА ОСНОВЕ ОЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЛЕЦИТИНА

Маткаримова Н.С.¹, Маткаримов З.Т.²

Ташкентский химико-технологический институт г. Ташкент, Узбекистан ¹

Ташкентский химико-технологический институт г. Ташкент, Узбекистан ²

В последнее время наблюдается устойчивая тенденция роста интереса населения, фармацевтических работников и практических врачей в нашей стране и за рубежом к использованию лекарственного растительного сырья и препаратов природного происхождения. Современную тенденцию возрождения интереса к лекарственным растениям в развитых странах определяют следующие причины: меньшая токсичность; возможность минимизации побочных действий и аллергии; мягкость и широта терапевтического действия; возможность более длительного применения фитопрепаратов [1].

Контроль качества и безопасность лекарственных средств, поступающих на потребительский рынок, становится одной из основных забот государства. В фармацевтической отрасли внедряется система обеспечения качества лекарственных средств, от их создания до реализации и применения их потребителем. Одним из наиболее важных параметров, характеризующих качество лекарственных форм, является его микробиологическая чистота. Микробной порче подвергаются почти все готовые лекарственные формы: сухие (порошки, сборы), жидкие (микстуры, настои, капли), мягкие (мази, пасты, свечи) и инъекционные препараты. Лекарства с высокой обсемененностью микробами могут вызывать инфекционные заболевания [2].

Особенно интересны с точки зрения применения в медицине микроэмульсии на основе лецитина. Лецитин и другие фосфолипиды являются природными поверхностно-активными веществами, они не токсичны, являются биосовместимыми, способны ускорять транспорт веществ через кожу. Хорошо известны такие наноструктуры лецитина для медицинского и косметического применения, как липосомы. [3,6].

Достоинства лецитиновых органогелей как материалов для медицины, косметики и биотехнологии - устойчивость, возможность сольюбилизации биологически активных веществ, способность ускорять транспорт веществ