

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНА ДІЯ АМІНОКИСЛОТОВМІСНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,

*Національний університет «Львівська політехніка»

Гострі порушення мозкового кровотоку (ГПМК) посідають друге місце після ішемічної хвороби серця в структурі причин раптової смерті серед усіх серцево-судинних захворювань. Сьогодні ГПМК стали однією з найважливіших медико-соціальних проблем, що зумовлено високим рівнем інвалідності та летальності з тенденцією до помолодіння контингенту постраждалих [6; 8]. Успішний розвиток та впровадження в практичну медицину новітніх технологій заклали основу формування принципово нових концепцій патогенезу ГПМК та, відповідно, нових підходів до запобігання та лікування. Визнано, що головним у терапії цереброваскулярних розладів є відновлення гемоперфузії та нейропротекція [1; 8]. Разом з цим сучасні лікарські засоби (стимулятори мозкового кровотоку, мікроциркуляторних та метаболічних процесів тощо), які використовуються в терапії ГПМК, не завжди задовольняють вимоги клініцистів через недостатню ефективність і наявність побічних ефектів, які обмежують їх застосування [1; 5; 9].

Наведені дані вказують на актуальність пошуку хімічних речовин, перспективних для створення більш ефективних та безпечних церебропротекторів. У цьому плані привертають увагу амінокислотовмісні похідні 1,4-нафтохінону, яким, за даними літератури [10], притаманні протигіпоксичний та

протиішемічний ефекти, що і стало підставою для дослідження церебропротекторної дії 10 нових речовин вказаного класу хімічних сполук. Дані речовини синтезовані в Національному університеті «Львівська політехніка» під керівництвом проф. В. П. Новикова. Для порівняння взято кавінтон, якому властива достатньо виразна церебропротекторна дія [7].

Мета дослідження: охарактеризувати вплив досліджуваних сполук на перебіг ГПМК в експерименті, виявити найбільш ефективну речовину, перспективну для поглибленого вивчення в якості церебропротектора.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на 130 нелінійних щурах обох статей масою тіла 140–170 г, розподілених на 12 груп по 10 тварин у кожній. Контрольна група складалась із 20 тварин. Експериментальну модель ГПМК створювали у ненаркотизованих щурів шляхом двобічної перев'язки загальних сонних артерій. Лігатури під судини підводили під каліпсоловим наркозом за 24 год до моделювання патологічного стану. Кожна сполука (в дозах, що дорівнювали 1 % від ЛД₅₀) вводилась одноразово внутрішньоочеревинно за 60 хв до перев'язування каротидних артерій. Препарат порівняння застосовували аналогічно в терапевтично ефективній дозі 5 мг/кг, запозиченій із літерату-

ри [7]. Тварини контрольної групи отримували внутрішньоочеревинно еквівалентну кількість ізотонічного розчину NaCl. Нейропротекторну дію речовин, що досліджувались, оцінювали за динамікою показника летальності щурів із ГПМК. Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом χ^2 [2]. Отримані результати наведено в таблиці.

Результати дослідження та їх обговорення

В контрольній групі більше половини щурів (60 %) загинуло протягом першої години після моделювання ГПМК, що можна вважати за критичний період експерименту. В подальшому показник летальності зростав і на 48 год спостереження становив 100 %. Превентивне введення в організм щурів із ГПМК нових амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону в дозах, що становлять 1 % від їх ЛД₅₀ (за винятком сполуки з лабораторним шифром № 15), так само, як і кавінтону (5 мг/кг), підвищувало стійкість тварин до циркуляторної ішемії мозку. На це вказувало зниження показника летальності та відстрочення часу настання смерті щурів відносно контролю (див. таблицю).

Найбільша фармакопрофілактична ефективність виявлена під дією похідного 1,4-нафтохінону з лабораторним шифром № 20, яке містить у хімічній структурі залишок амінокислоти гліцину: ця сполука



**Вплив похідних 1,4-нафтохінону порівняно
з кавінтоном на летальність щурів
із гострим порушенням мозкового кровотоку**

Речовина	Амінокислотний залишок	Доза, мг/кг	Показник летальності (%) через (год)					
			1	2	4	8	24	48
Контроль	—	—	60	70	70	80	90	100
Сполука 15	Лейцин	2,25	50	70	70	80	90	100
Сполука 16	Аргінін	6,5	30*	70	80	80	80	100
Сполука 18	β-Аланін	3,45	30*	40*	80	90	90	100
Сполука 19	Гістидин	4,0	10*	10*	30*	40*	50*	60*
Сполука 20	Гліцин	5,4	0*	20*	40*	50*	50*	70*
Сполука 21	Аспарагінова кислота	5,8	20*	20*	50	60	60*	90
Сполука 22	Глутамінова кислота	5,9	10*	20*	20*	40*	40*	70*
Сполука 23	Метіонін	3,0	30*	40*	50	80	80	100
Сполука 24	Тирозин	6,5	40*	70	80	90	90	100
Сполука 25	Аргінін	6,5	20*	50	70	70	80	100
Кавінтон		5,0	0*	10*	20*	20	20*	40*

Примітка. * — статистично вірогідний результат відносно контролю при $P \leq 0,05$.

так само, як і кавінтон, повністю захищала від загибелі щурів у критичний період ГПМК. У подальшому ефективність вказаного похідного 1,4-нафтохінону дещо знизилася порівняно з кавінтоном і на 24-ту годину досліду показник летальності тварин становив відповідно 50 та 20 % проти 90 % у контролі. Дещо менша ефективність, ніж у сполуки № 20, виявлена у сполук з лабораторними шифрами № 19, 21, 22 та 25: під їх впливом показник летальності щурів у критичний період ГПМК був у 3–6 разів меншим від контрольного.

Оцінюючи результати проведеного дослідження, можна стверджувати, що амінокислотомісні похідні 1,4-нафтохінону є носіями церебропротекторної активності, яка проявляється зниженням показника летальності ненаркотизованих щурів в умовах ГПМК. Зазначена активність найбільшою мірою притаманна похідному 1,4-нафтохінону з лабораторним шифром № 20, яке містить у своїй структурі зали-

шок гліцину. Вказана сполука при попередньому введенні в організм в дозі 5,4 мг/кг (1 % від LD_{50}), подібно до кавінтону (5 мг/кг), здатна повністю запобігати летальності тварин у критичний період ГПМК.

Висока захисна дія сполуки № 20, як і кавінтону, в перші години після відтворення у тварин ГПМК може бути вагомим свідченням її перспективності як цінного церебропротектора, оскільки формування більшої частини інфаркту мозку завершується через 3–6 год з моменту виникнення клінічних ознак ішемічного інсульту [3].

Механізм захисної дії похідного 1,4-нафтохінону з лабораторним шифром № 20 на ненаркотизованих щурів із ГПМК, імовірно, пов'язаний із стимулюючим впливом на кровопостачання головного мозку та відновленням у ньому порушених метаболічних процесів. Підставою для такого тлумачення механізму церебропротекторного ефекту цієї сполуки є висновок інших дослідників про те, що амінокислот-

ним похідним даного класу речовин, які містять у структурі гліцин або фотогліцин, притаманна виразна протигіпоксична дія, активуючий вплив на гемоперфузію та біоенергетичні процеси в ішемізованому головному мозку [9]. Механізм дії сполуки № 20 при ГПМК можна пов'язати також із здатністю усувати дисбаланс між збуджуючими та гальмівними медіаторними системами і пригніченням процесів оксидантного стресу. Саме на цьому базується нейропротекторна дія російського фармацевтичного препарату «Гліцин», якому притаманний виразний нейропротекторний ефект у гострому періоді ішемічного інсульту [4].

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що амінокислотомісні похідні 1,4-нафтохінону є перспективним класом хімічних сполук для пошуку речовин із церебропротекторними властивостями. Зазначена активність найбільшою мірою притаманна сполукам, які містять у своїй структурі гліцин. Серед нових амінокислотомісних похідних 1,4-нафтохінону, що нами вивчалися, сполука з лабораторним шифром № 20 являє інтерес для поглибленого вивчення на предмет створення нового церебропротектора.

ЛІТЕРАТУРА

1. Башкін І. М. Фармакологічна корекція обмінних процесів при ішемії головного мозку. Експериментально-клінічне дослідження: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1994. — 28 с.
2. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л.: Госмедиздат, 1963. — 152 с.
3. Механізми повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, А. В. Коваленко, М. А. Соколов // Журн. неврологии и психиатрии. — 1999. — № 2. — С.65-70.
4. Нейропротекторное действие глицина в остром периоде ишеми-



ческого інсульта / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, И. А. Комиссарова и др. // Там же. — С. 12-20.

5. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. — Харьков: Торсинг, 1997.

6. *О профилактике* внезапной смерти у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. Р. Назаренко, И. Н. Солоненко, Н. А. Дмитриева и др. // Врач. дело. — 1994. — № 2. — С. 24-26.

7. *Терапевтична* ефективність вінборону при гострому порушенні мозкового кровотоку в експерименті / Г. І. Степанюк, О. В. Дякова, Н. І. Волощук та ін. // Ліки. — 2002. — № 5-6. — С. 59-62.

8. *Сообщение* об общеевропейском согласительном совещании по ведению больных с инсультом. Хельсингборг, Швеция, 8-10 ноября 1995 г. // Неврол. журнал. — 1996. — № 1. — С. 59-60.

9. *Кавинтон* в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / З. А. Суслина, М. М. Танащян, В. Г. Ионова и др. // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 6. — С. 85-90.

10. *Юшкова В. В.* Протигіпоксичні та протиішемічні властивості амінокислотомісних похідних 1,4-нафтохінону: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1999. — 19 с.

УДК 616.9-022616.993.16

В. Ф. Струк

ЧУТЛИВІСТЬ ОКРЕМИХ ШТАМІВ *T. VAGINALIS* ДО ПРЕПАРАТІВ З ГРУПИ 5-НІТРОІМІДАЗОЛІВ

Івано-Франківська державна медична академія

Вступ

Запальні захворювання жіночих статевих органів продовжують займати одне з перших місць у структурі гінекологічної патології. Питома вага даної патології становить, за даними різних авторів, 50–95 %. Основними збудниками запальних захворювань жіночих геніталій є урогенітальні інфекції, а серед них однією з найбільш поширених є трихомоноз. Частота захворювання трихомонозом становить більш як 170 млн людей щорічно. У середньому до 25 % жінок репродуктивного віку, що ведуть активне статеве життя, інфіковані трихомонадами. Хворіють запальними захворюваннями геніталій в основному жінки репродуктивного віку, які забезпечують рівень народжуваності [2; 4; 6; 7].

Трихомонадна інфекція негативно впливає на перебіг вагітності і пологів (невиношування вагітності, маловоддя, багатоводдя, хронічна плацентарна недостатність, гестаційний пієлонефрит та ін.), тому проблема її ефективного лікування у жінок репродуктивно-

го віку має велике практичне значення [2; 3; 5; 6].

Головним напрямком у лікуванні трихомонозу є етіотропна терапія. В основі сучасних методів лікування хворих на трихомоноз лежить використання специфічних протитрихомонадних засобів. Сьогодні основними антипротозойними препаратами є похідні 5-нітроімідазолів — метронідазол, тинідазол, німоразол, ніфурател, орнідазол. Найчастіше для лікування трихомонозу застосовувалися метронідазол і тинідазол. В останні роки з'явилися публікації про низьку ефективність терапії трихомонозу метронідазолом і тинідазолом, через яку збільшилася частота хронічних форм [1; 5; 6; 8]. Тому нами вирішено оцінити чутливість виділених штамів *T. vaginalis* до препаратів із групи 5-нітроімідазолів, що дозволило б виявити найбільш ефективні препарати для лікування трихомонадної інфекції на сьогоднішній день. Для дослідження було відібрано препарати, які найбільш поширені на фармацевтичному ринку України.

Мета нашого дослідження — оцінити чутливість окремих

штамів *T. vaginalis* до препаратів із групи 5-нітроімідазолів (метронідазолу, тинідазолу, німоразолу, ніфурателу, орнідазолу).

Матеріали та методи дослідження

Препарати з групи 5-нітроімідазолів є ДНК-тропними препаратами з бактерицидним типом дії і з вибірковою активністю по відношенню до мікроорганізмів, які мають ферментні системи, здатні внутрішньоклітинно відновлювати нітрогрупу з утворенням активних метаболітів. Мішенню дії відновлених 5-нітроімідазолів у мікробній клітині є ДНК, РНК і клітинні білки. Розглядають 4 стадії в антимікробній дії цих препаратів:

— проникнення у мікробну клітину;

— відновлення нітрогрупи під дією ферментних систем мікроорганізмів;

— антимікробна дія відновлених продуктів;

— виведення з клітини продуктів трансформації, які утворилися в ній.

У зв'язку з поширеністю штамів *T. vaginalis*, стійких до

