

хідних і нециклічних аналогів з передбачуваними протимікробними властивостями.

Висновки

Вперше зіставлені протимікробні властивості споріднених хлоро-, бромо- і йодопохідних бензо- та дибензокраун-етерів. Для багатьох із досліджених макроциклів притаманне пригнічення росту використаних грамположитивних тест-культур, але відсутність протимікробної дії на грамнегативні мікроорганізми демонструють усі сполуки (I–XXV). У вивчених нециклічних аналогів (I–III) протимікробні властивості відсутні. Трансформація неактивного бензокраун-етера до відповідного моно- чи дигалогенопохідного (IV–XI) приводить до появи високої або середньої активності, рівень якої мало залежить від дентатності чи ліпофільності макроциклу.

Практично усі вивчені дибромо- і дийодопохідні дистальних і проксимальних дибензокраун-етерів (суміш *цис*- і *транс*-ізомерів) протимікробної активності не виявили. У деяких випадках (проксималь-

ні сполуки XVI, XVII) введення двох атомів бром до ароматичних фрагментів молекули спричинює зникнення активності, що була у незаміщеного дибензокраун-етеру. Вперше для такого типу сполук у 5,5'-дибромопохідного [1.4]добензо-15-краун-5 (XXI) виявлена дуже висока активність, що знаходиться у межах діапазону МПК для відомих синтетичних ліків протимікробної дії.

Отримані результати свідчать про те, що досліджені активні краун-сполуки можуть бути використані як потенційні протимікробні препарати у медичній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Антимикробная* активность алифатических и ароматических краун-эфиров / Л. А. Конуп, И. П. Конуп, В. Е. Скляр и др. // Хим.-фарм. журнал. — 1989. — № 5. — С. 578-583.
2. *Синтез* и противомикробная активность производных аминокбензокраун-эфиров / С. А. Котляр, В. П. Городнюк, И. П. Конуп и др. // Там же. — 1989. — № 11. — С. 1342-1346.
3. *Удобный* способ синтеза и антимикробная активность некоторых

трет-бутилпроизводных бензо- и дибензокраун-эфиров // С. А. Котляр, Е. И. Климова, В. П. Городнюк и др. — 1990. — Деп. В ОНИИТЭХИМ МХП СССР (№ 235-хп90).

4. *Антимикробная* активность алкильных производных 18-краун-6 / Л. А. Конуп, И. П. Конуп, С. А. Котляр и др. // Башкир. хим. журнал. — 1997. — Т. 4, вып. 4. — С. 65-66.

5. Протимікробна активність перфторалкілбензо- і дибензокраун-етерів / Л. О. Конуп, І. П. Конуп, С. А. Котляр // Одес. мед. журнал. — 2002. — № 5. — С. 16-18.

6. *Противомикробные* свойства краун-эфиров, их производных и ациклических аналогов. Связь «структура-активность» / С. А. Котляр, Л. А. Конуп, И. П. Конуп и др. // Связь «структура-свойства» биологически активных веществ. — Харьков, 2003. — С. 35-38.

7. *Symmetric and asymmetric* dibenzocrown ethers, their derivatives, isomers, and acyclic analogues: Synthesis, structure, and properties / G. L. Kamalov, S. A. Kotlyar, R. Ya. Grygorash et al. // Oxygen- and sulfur-containing heterocycles / Ed. V. G. Kartsev. — M.: IBS PRESS, 2003. — Vol. 1. — P. 238-244.

8. *Лабинская* А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. — М.: Медицина, 1972. — С. 86-91.

9. *Егоров* Н. С. Основы учения об антибиотиках. — М.: Медицина, 1979. — 454 с.

УДК 615.212:615.217:615.038:616-092.9

В. И. Мамчур, В. И. Опришко, Е. В. Хомяк, А. А. Нефедов

О БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ТРАМАДОЛА И ДРОТАВЕРИНА

Днепропетровская государственная медицинская академия

Проблема боли и обезболивания постоянно находится в поле зрения специалистов различного профиля — фармакологов, анестезиологов, невропатологов. Для улучшения результатов лечения острой и хронической боли, как правило, применяются сочета-

ния болеутоляющих средств, имеющих взаимодополняющие механизмы, в связи с чем особенно остро встает вопрос о переносимости этих комбинаций.

Использование миотропных спазмолитиков в сочетании с анальгетиками давно

применяется в клинической практике. Примерами препаратов такого рода могут быть комбинации ненаркотических анальгетиков метамизола (анальгина) с питофеноном и фенпиверинием (баралгетас, максиган и др.), парацетамола с дицикломином (циклопар,



комбиспазм и др.), нимесулида с дицикломином (сиган), а также опиатергического анальгетика декстропропоксифена с парацетамолом и дицикломином (спазмолекс).

Болевой синдром при спазмах гладкой мускулатуры нередко с трудом купируется введением спазмолитиков с указанными анальгетиками, комбинации же миотропных спазмолитиков с опиатергическим анальгетиком трамадолом не разработаны.

В последнее время вопросам безопасности применения лекарственных средств уделяется особое внимание, что отражено в Постановлении Кабинета Министров Украины от 13.09.00 № 1422, в приказах Министерства здравоохранения Украины № 347 от 19.12.00, № 51 от 08.02.01 [1].

Целью настоящего исследования было изучение безопасности применения находящегося в стадии доклинического испытания нового комплексного препарата, содержащего активный анальгетик трамадол и сильный спазмолитик дротаверин, — комбинации, которая проявляла бы анальгезирующие свойства при боли спастического характера умеренной интенсивности.

В связи с высокой анальгетической активностью трамадол считается основным препаратом для лечения болевого синдрома умеренной интенсивности различной этиологии. Он имеет уникальный механизм действия, отличающий его от других обезболивающих средств: являясь агонистом опиатных мю-рецепторов, он также активирует неопиоидные противоболевые системы (норадренергическую и серотонинергическую), благодаря чему подавляет передачу болевых импульсов на спинальном уровне. Преимущество его как анальгетика заключается в способности оказывать быстрое обезболи-

вание, практически в полном отсутствии способности вызывать физическую и психическую зависимость (небольшой наркотенный потенциал) [2; 3], в слабом развитии толерантности к обезболивающему действию трамадола [3], а также в относительно хорошей переносимости; препарат в терапевтических дозах не угнетает дыхания, не влияет на моторику кишечника, практически не влияет на сердечно-сосудистую систему.

Дротаверин — один из наиболее широко применяемых спазмолитиков. Он эффективен в случаях спазма гладкой мускулатуры различного генеза. Препарат действует на гладкую мускулатуру гастроинтестинальной, билиарной, урогенитальной и васкулярной систем. Благодаря сосудорасширяющему эффекту, увеличивает снабжение тканей кровью. В качестве вспомогательного спазмолитического средства дротаверин назначают при панкреатите, головных болях васкулярного происхождения, в акушерско-гинекологической практике [4].

Как известно, выделяют несколько основных групп побочных эффектов лекарственных препаратов, среди которых к ведущим относятся аллергические, токсические, фармакодинамические эффекты, а также тератогенность и эмбриотоксичность. С целью повышения безопасности лечения при применении готовой комбинации лекарственных средств (трамадол + дротаверин) необходимо было исключить возможность потенцирования указанных побочных эффектов.

Материалы и методы исследования

Опыты по оценке безопасности сочетанного применения трамадола и дротаверина (производство ХДФП «Здоровье народа», г. Харьков; референтные препараты — «Тра-

мадол» (производство КККА, Словения), «Но-шпа» (производство Chinoin, Венгрия)) проведены на беспородных белых мышах, крысах и морских свинках, содержащихся в стандартных условиях вивариума.

Аллергенную активность определяли на 12 морских свинках белой масти или имеющих белые пятна массой 350–380 г после 10-дневного карантина и стандартной диеты; использовали метод случайной выборки разделенных на опытную и контрольную группы по 6 животных в каждой [5] с применением внутрижелудочного введения препарата.

Исследования **токсикологических характеристик** комбинированного препарата, содержащего трамадол с дротаверином, проведены согласно «Методическим рекомендациям по экспериментальному изучению токсического действия потенциальных лекарственных средств» [6]. Острую токсичность препарата изучали на 30 белых нелинейных мышах обоего пола (по 6 в каждой группе) массой 20–25 г. С помощью специального зонда животным внутрижелудочно вводились изучаемые препараты в возрастающих дозах (однократно — до 0,8 мл) [7]. Действие препарата оценивали по показателям, характеризующим: а) поведение животных; б) динамику изменения массы тела; в) количество потребляемого корма и воды; г) частоту дыхания и сердечных сокращений.

Возможные **фармакодинамические побочные эффекты** изучаемой комбинации препаратов определяли по влиянию на процессы высшей нервной деятельности у крыс, которые исследовали у них по тестам условно-рефлекторной реакции пассивного избегания [8]; двигательной реакции и эмоциональной активности — в



тестах «открытое поле» [9] и в крестообразном приподнятом лабиринте [10]; определяли также влияние комбинации препаратов на показатели физической работоспособности [11].

Изучение **эмбриотоксического и тератогенного** действия испытуемого препарата проводили на нелинейных самках массой 160–200 г. Комбинированный препарат, содержащий трамадол и дротаверин, дистиллированную воду в эквивалентных количествах вводили перорально один раз в сутки разным группам животных: I группе — с 1-го по 6-й день беременности; II группе — с 6-го по 16-й день беременности; III группе — с 16-го по 19-й день беременности. На 20-й день беременности после эвтаназии животных с помощью эфирного наркоза проводили вскрытие брюшной полости и рогов матки. При этом учитывали следующие показатели: количество желтых тел беременности, количество живых, мертвых и резорбтивных плодов. Изучались аномалии развития различных систем и органов у плода.

Результаты исследования и их обсуждение

Как установлено в наших экспериментах, исследуемый комбинированный препарат, содержащий трамадол с дротаверином, аллергенными свойствами не обладал.

Согласно результатам, полученным при изучении острой токсичности, комбинированный препарат из трамадола с дротаверином (LD_{50} — $486,6 \pm 33,8$), также как и препараты сравнения — «Но-шпа» (производство ЗФХП «Chinoip», Будапешт; LD_{50} — $73,2 \pm 9,4$) и «Трамал» (производство КККА, Словения; LD_{50} — $348 \pm 14,5$), относится к III классу токсичности (умеренно токсичные вещества).

Полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что комби-

нированный препарат оказывал статистически значимое угнетающее влияние на воспроизведение УРПИ уже через сутки после внутривентрикулярного введения. Такой способ введения ингредиента этой комбинации — трамадола — вызывал сопоставимое с комбинированным препаратом выраженный процесс угнетения воспроизведения УРПИ у животных. При внутривентрикулярном введении второго компонента смеси — ношпы — через сутки навыв УРПИ был сохранён у большинства животных.

Было установлено, что опиоатергический препарат трамадол и комбинация с дротаверином на его основе в большей степени подавляли ориентировочно-исследовательскую деятельность крыс в тесте «открытое поле», незначительно влияя на локомоторные реакции. Для них характерно также воздействие на эмоциональную сферу животных. Указанные изменения зависели от дозы трамадола и не усугублялись включением в комбинацию дротаверина.

При анализе данных, полученных методом «крестообразный лабиринт», можно констатировать, что комбинированный препарат при внутривентрикулярном введении животным снижал у крыс локомоторную и исследовательскую функции и умеренно ослаблял эмоциональный компонент реакции.

Обнаруженное в наших экспериментах угнетение показателей работоспособности было сопоставимо (по параметрам изучаемых отклонений) в опытных группах и в группе сравнения (препарат «Трамадол»).

Анализ данных, полученных при изучении эмбриотоксичности и тератогенности, показал, что изучаемый комбинированный препарат из трамадола и дротаверина не обладал тератогенным и эмбриотоксическим действием.

Выводы

1. Умеренное амнезирующее действие комбинированного препарата, содержащего трамадол с дротаверином, совпадает по направленности с действием препарата-референта, компонента смеси — трамадола, что дает основание предположить: влияние комплекса на мнестические процессы связано с присутствием в нем трамадола.

2. Комбинированный препарат из трамадола и дротаверина вызывает в большей степени подавление ориентировочно-исследовательской активности, чем локомоторной и эмоциональной сферы животных, что сопоставимо с действием самого препарата.

3. Комбинированный препарат, как и трамадол, введенный отдельно, угнетает двигательную и исследовательскую активность животных.

4. Причиной угнетения мышечной активности исследуемой комбинации препаратов служит введенный в его состав трамадол.

Таким образом, нами установлено, что комбинированный препарат, содержащий трамадол с дротаверином (производство ХДФП «Здоровье народа», г. Харьков) по параметрам токсичности и другим побочным эффектам не отличается от референтных препаратов — «Трамадола» (производство КККА, Словения) и «Но-шпы» (производство Chinoip, Венгрия), что дает возможность рекомендовать его (после исследования специфического действия) к дальнейшим клиническим испытаниям в качестве обезболивающего, спазмолитического средства, для купирования острого и хронического болевого синдрома спастического происхождения при желчной колике, кардио- и пилороспазмах, кишечной и почечной колике, спазме мочеточников при прохождении камня, боле-



вом синдроме при циститі, альгодисменорее, при спазмах периферических артерійальних судів, а також при болезненних діагностических процедурах, в онкологіческой практикє.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Постановленє Кабинета Министров України от 13.09.00 № 1422, приказы Министерства здравоохранения України № 347 от 19.12.00, № 51 от 08.02.01.*

2. *Пчелинцев М. В., Соловьева С. Л., Звартау З. Э. Клинико-психологическое исследование психотропного эффекта агонистов-антагонистов опиатных рецепторов // Фармакодинамика болеутоляющих*

средств в эксперименте и клинике. — Л., 1991. — С. 130-142.

3. *Трамал. Резюме научных публикаций.* — М., 1985. — 152 с.

4. *Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х т. Т. 1.* — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2000. — С. 397-398.

5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* — М., 2000. — С. 20-21.

6. *Боль и трамадол / Й. Дриновец, С. Прегель, Б. Т. Билынский и др. // Укр. мед. часопис.* — 1998. — № 2. — С. 126-128.

7. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації*

/ За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2002. — 527 с.

8. *Бородкин Ю. С., Зайцев Ю. В. Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти.* — Л.: Медицина, 1982. — 216 с.

9. *Абуладзе Г. В. Изучение эмоциональности крыс и мышей в поведенческих и фармакологических экспериментах методом «открытое поле» // Изв. АН СССР. Сер. Биол.* — 1983. — Т. 9, № 3. — С. 156-165.

10. *Калуев А. В. Стресс, тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных.* — К., 1998. — 95 с.

11. *Bures J., Buresuda O. Cortical spreading depression as a memory disturbing factor // J. comp. and physiol.* — 1963. — Vol. 56, N 2. — P. 268-272.

УДК 577.12:616-055.6-092.9:612.014.482.4

О. О. Мардашко, Г. Ф. Степанов

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПЕРЕДНИКІВ ОБМІНУ КРЕАТИНУ У ТКАНИНАХ ОДНОМІСЯЧНИХ ЩУРЯТ І СТАТЕВОЗРІЛИХ ТВАРИН

Одеський державний медичний університет

У сучасній експериментальній та клінічній медицині найбільш важливим є вивчення біохімічних механізмів адаптації до м'язової діяльності у дорослих та у їх нащадків за такими основними напрямками: особливості енергетичного обміну, регуляція метаболізму м'язів на рівні рецепції гормонів і їх метаболічного ефекту, молекулярні механізми ушкодження м'язів, ферментативне глікозилування білків і виявлення генетичної схильності до виконання різних фізичних навантажень із застосуванням ДНК-технологій [1–7]. Важливу роль в енергетичному забезпеченні м'язової діяльності, як відомо, відіграє креатин, який є енергетичним субстратом, що регулює у серці та м'язах продукцію енергії, необхідної для ско-

рочувальних процесів, і транспорт цієї енергії з місць її синтезу до місця утилізації [8].

Метою нашої роботи стало вивчення вмісту попередників обміну креатину — амінокислот аргініну, гліцину та глікоціаміну у тканинах одномісячних щурят і статевозрілих тварин.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на статевозрілих щурах лінії Вістар масою 180–220 г й одномісячних щурятах масою 38–42 г [9].

Тварини були розподілені на групи:

1. Інтактні статевозрілі щури.
2. Одномісячні щурята, отримані від інтактних тварин.

У кожній групі було 8–9 тварин.

Вміст попередників обміну креатину — амінокислот аргініну, гліцину та гуанідиноцту у печінці та нирках визначали хроматографічним методом на папері [10]. Усі показники у печінці та нирках виражали у наномолях на один грам досліджуваної тканини, у крові та сечі — у наномолях на мілілітр. Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням комп'ютерних програм [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Під час проведення дослідів було виявлено, що у печінці інтактних статевозрілих щурів вміст аргініну дорівнює 14,65 нмоль/г тканини, гліцину — 37,32 нмоль/г, гуанідиноцту — 5,361 нмоль/г, а у нирках відповідно 8,132; 31,85 і

