

зокрема, бета-адренореактивних структур.

ЛІТЕРАТУРА

1. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.

2. Панкин В. З., Зенков Н. К. Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты. — М.: Наука/Интерпериодика, 2001. — 342 с.

3. Соколовский В. В. Тиол-дисульфидное соотношение крови как показатель состояния специфической резистентности организма. — СПб., 1996. — 33 с.

4. Allan S. M., Rothwell N. J. Cytokines and acute neurodegeneration // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2001. — Vol. 2. — P. 734-744.

5. *The sympathetic nerve-an integrative interface between two "super-systems": The brain and the immune system* / I. J. Elenkov, R. L. Wilder, G. P. Chrousos, E. S. Vizi // *Pharmacol.*

Rev. — 2000. — Vol. 52. — P. 1-44.

6. *Contribution of differently localized alpha-2 and beta-adrenoceptors in the modulation of TNF-alpha and IL-10 production in endotoxaemic mice* / J. Szelenyi, J. P. Kiss, E. Puskas et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 917. — P. 145-154.

7. *Perry V. H. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease* // *Brain, Behavior, and Immunity.* — 2004. — Vol. 18, N 5. — P. 407-413.

УДК 615.011

Г. І. Сівко, І. М. Кириченко, Г. В. Мальцев,
Е. А. Семенішина*, В. І. Павловський*, І. А. Кравченко

ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ СКЛАДНИХ ЕФІРІВ 3-ГІДРОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ ЇХ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
*Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

1,4-Бенздіазепіни відомі як ефективні анксиолітики, заспокійливі та протисудомні препарати. Сьогодні в медичній практиці використовується близько 40 препаратів — похідних 1,4-бенздіазепіну, але інтерес до нових високоселективних похідних 1,4-бенздіазепінів, що мають певний спектр дії при мінімальному прояві побічних ефектів, залишається значним [1; 2].

Одним із засобів розробки нових лікарських препаратів є хімічна модифікація біологічно активних сполук, що приводить до створення проліків з очікуваними властивостями.

Проліки — це речовини, які в результаті різних хімічних або біохімічних перетворень необоротно перетворюються на лікарську речовину [3]. При створенні таких препаратів необхідно уявляти структуру, яка піддається змінам, беручи до уваги її фізико-хімічні властивості. Проліки повинні мати

здатність проникати крізь біологічні мембрани з утворенням активного метаболіту, який з достатньою швидкістю проявляє необхідний фармакологічний ефект [4].

Фізико-хімічні властивості ліків та їх попередників мають деякі відмінності. В результаті перетворення полярної молекули в менш полярну збільшується ліпофільність, змінюється рівень всмоктування, полегшується транспорт крізь мембрани [5]. Отже, зміна фізико-хімічних властивостей отриманих сполук дозволяє використовувати їх у складі нових лікарських форм або модифікувати їх біологічні характеристики.

Нами були синтезовані складні ефіри 3-гідроксифеназепаму і вищих аліфатичних кислот і вивчено зв'язок між довжиною бокового вуглецевого ланцюга та протисудомною активністю за антагонізмом з коразолом при пероральному введенні.

Чистота одержаних ефірів перевірялася методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), індивідуальність підтверджена методами ІЧ, УФ спектроскопії, спектроскопії протонно-магнітного резонансу (ПМР) і мас-спектрометрії.

Матеріали та методи дослідження

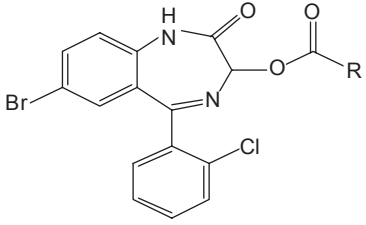
Під час дослідження використовувалися безпородні миші-самці масою 18–22 г, що утримувалися на стандартному раціоні при 12-годинному світловому режимі, одержані з віварію Одеського державного медичного університету.

Протисудомний ефект оцінювався за антагонізмом із коразолом, що спричинює клоніко-тонічні судоми (КТС) і тонічну екстензію (ТЕ) в експериментальних тварин при його внутрішньовенній інфузії (1,5%-й розчин, швидкість 0,01 см³/с).

Групам тварин (5–6 особин) перорально вводили розчини



Протисудомна активність похідних 3-гідроксифеназепаму при пероральному введенні

	Мінімальна ефективна доза коразолу, % від контролю			
	Час після введення, 24 год		Час після введення, 2 год 40 хв	
	ДКТС	ДТЕ	ДКТС	ДТЕ
Контроль	100,0	100,0	100,0	100,0
—	184,2±15,6	196,5±18,6	276,0±29,8	298,2±25,1
R=C ₂ H ₅	247,1±35,2	240,0±32,2	209,0±20,2	198,0±17,7
R=C ₆ H ₁₃	275,2±35,5	260,6±31,4	297,0±30,5	331,5±42,2
R=C ₇ H ₁₅	250,7±28,5	242,9±25,2	227,1±28,0	263,6±41,9
R=C ₁₁ H ₂₃	215,9±29,1	205,9±21,5	219,0±28,2	228,1±26,0
R=C ₁₃ H ₂₇	229,0±24,4	209,1±19,6	218,5±21,9	239,5±23,8
R=C ₁₅ H ₃₁	205,8±24,1	195,1±20,8	307,7±34,3	305,5±30,8
R=C ₁₇ H ₃₅	199,6±44,5	179±36	205,0±27,2	244,2±34,1

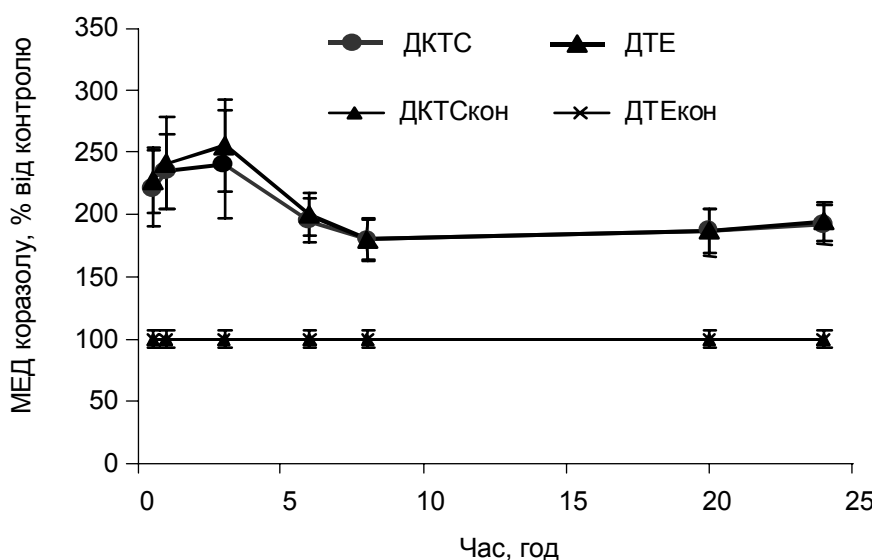


Рисунок. Динаміка протисудомної дії енантоату 3-гідроксифеназепаму при пероральному введенні дозою 1 мг/кг

складних ефірів 3-гідроксифеназепаму. Через певні проміжки часу оцінювали протисудомну активність похідних 1,4-бенздіазепіну за збільшенням мінімальних ефективних доз (МЕД) коразолу порівняно з контрольною групою тварин.

Одержані дані оброблені статистично за допомогою програми MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що одержання довголанцюгових аліфатичних складних ефірів приводить до зниження швидкості гідролізу

та пролонгації дії антипсихотичних препаратів. Як приклад можна навести одержання складних ефірів галоперидолу і флуфеназину та деканової кислоти, що приводить до пролонгації їх дії з 2–6 год до 1 міс [6; 7].

Нами було одержано ряд складних ефірів 3-гідроксифеназепаму та вищих аліфатичних кислот із довжиною вуглецевого ланцюга в межах від C2 до C17.

Дослідження протисудомної активності проводилися у двох інтервалах часу — короткого (2 год 40 хв) і тривалого (24 год).

Такий вибір був зумовлений необхідністю перевірити фармакологічну активність одержаних сполук при різних проміжках часу після перорального введення.

Було встановлено, що при пероральному введенні досліджуваних сполук протягом короткого проміжку часу їх протисудомна активність практично не відрізнялася від початкової активності 3-гідроксифеназепаму, а це свідчить про те, що всі одержані складні ефіри мають активність на рівні вихідної сполуки (таблиця).

Проте через 24 год після введення ефіри пропіонової (C2), енантової (C6) і каприлової (C7) кислот продемонстрували значно більш виражену протисудомну активність, ніж 3-гідроксифеназепам (див. таблицю). Для енантоату це становило 275 % за дозою, що викликає клоніко-тонічні судоми (ДКТС, % щодо контролю) і 261 % за ДТЕ порівняно з контролем, проти 184 і 197 % відповідно для 3-гідроксифеназепаму. Збереження фармакологічної активності проліків при зниженні активності батьківської сполуки свідчить, імовірно, про низьку швидкість гідролізу складних ефірів, що приводить до пролонгованої їх дії.



Оскільки найбільша активність була відмічена для енантоату 3-гідроксифеназепаму (див. таблицю), для цієї сполуки була вивчена залежність «час — ефект» при пероральному введенні. Дослідження проводилися в інтервалі від 0,5 до 24 год. Як видно з наведених даних, протисудомна дія виявляється вже через 0,5 год після введення, а максимальний протисудомний ефект — через 3 год і зберігається на рівні 200 % від контрольних показників упродовж 24 год після одноразового введення (рисунок), що свідчить про наявність стабільної пролонгованої протисудомної активності.

Таким чином, проведене вивчення зв'язку структура-активність показало, що синтезовані складні ефіри 3-гідроксифеназепаму й алифатичних кислот проявляють протисудомну активність на рівні 3-гідроксифеназепаму.

Найбільшу активність при пероральному введенні має енантоат 3-гідроксифеназепаму, який є пролікама, а пролонгованість його дії зумовлена швидкістю перетворення в активну речовину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Синтез, структура и свойства эфиров 3-оксифеназепам / С. А. Андронати, Л. Н. Якубовская, К. С.

Андронати и др. // Укр. хим. журнал. — 1994. — Т. 60, № 10. — С. 715-718.

2. Харкевич Д. А. Фармакология XXI века. — М., 2002.

3. Пиотровский Л. Б., Думкиус М. А. Пролекарства: цели, принципы и перспективы // Фармакология и токсикология. — 1988. — № 6. — С. 17-25.

4. Adrien A. Same current trends in drug design // Chem. Astr. — 1982. — Vol. 49, N 11. — P. 412-414.

5. Stella V. I., Haringrekar V. H., Charman W. N. Trends in prodrugs research // Pharm. Int. — 1984. — Vol. 5, N 11. — P. 276-279.

6. Компендіум 2005. — К.: Моріон, 2005.

7. Справочник Видаль — 2005. — М., 2005.

УДК 618.141+618.11-089.87+615.322:616-092.4

О. Л. Холодкова, І. М. Мойсеєв, А. П. Левицький*, Д. М. Пихтєєв, А. Б. Македон*

ВПЛИВ ЕКСО НА СТАН ЕПІТЕЛІЇВ ІЗ РІЗНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ ДО ЕСТРОГЕНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОВАРІОЕКТОМІЇ

Одеський державний медичний університет,

*НДІ стоматології АМН України, Одеса

Раніше нами було показано, що у щурів після оваріоектомії під впливом ЕКСО (препарат ізофлавонів, отриманий з бобів сої) гальмується розвиток атрофічних змін у тканинах ендо- та міометрія. При цьому фітоестрогени ЕКСО не викликають гіпертрофічних і гіперпластичних змін у тканинах матки [1]. Однак вплив ЕКСО на проліферативний потенціал епітеліальної тканини залишається нез'ясованим.

Важливою характеристикою ядер епітеліоцитів ендометрія та слизової оболонки ротової порожнини (СОРП) є їх виразна здатність до швидкого оновлення. Диференціація та ре-

генерація епітеліальних тканин тісно пов'язані між собою, а в їх регуляції беруть участь складні нейрогуморальні механізми. Вважаючи, що в результаті оваріоектомії в організмі виникає дефіцит естрогенів, а ізофлавонони ЕКСО мають естрогеноподібну дію [1; 2], доцільним було порівняти характер проліферації епітеліальних клітин ендометрія та СОРП [1; 3], оскільки вони відрізняються різною чутливістю до дії естрогенів [4].

Метою даного дослідження було виявлення характеру впливу ЕКСО на процеси диференціації та проліферації епітеліїв ендометрія та СОРП.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися у 3 групах щурів: I група — інтактні тварини; тварини II та III груп підлягали двобічній оваріоектомії [5]. Щурам III групи вводили ЕКСО протягом 30 діб дозою 300 мг/кг маси. Після завершення дослідів у самиць вилучали матку, фіксували її в формаліні, проводили через батарею спиртів і заливали в парафін, зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. На отриманому матеріалі були виконані каріометричні дослідження епітеліоцитів ендометрія за допомогою фотометричної системи «Видеотест-Мас-

