

Фунгицидная	Antifungal	82,1	77,7	78,8	80,8	1,3
Анти-ВИЧ	Antiviral (HIV)	81,4	76,6	72,8	82,8	-1,4
Гипогликемическая	Hypoglycemic	81,4	80,0	79,1	83,3	-1,9
Среднее		88,4	85,4	84,7	78,6	9,8

¹ Названия активностей приведены в порядке уменьшения значения Δ (см. п. 3).

² По консервативной, нормальной и рискованной стратегиям соответственно.

³ Разница между F_0 по консервативной стратегии в системе "Микрокосм" и 100-MEP в системе PASS.

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что точность прогноза фармакологической активности (на примере 19 различных ее видов) при использовании информационной технологии "Микрокосм" существенно выше, чем при использовании системы PASS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информационная технология "Микрокосм" позволяет с высокой точностью проводить прогноз различных видов фармакологической активности структурно разнородных химических соединений.

Точность прогноза фармакологической активности с использованием информационной технологии "Микрокосм" значительно превышает точность прогноза активности с использованием системы PASS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев П.М. // Тез. докл. II Российской школы-конференции / СГУ. – Саратов, 2004. – С. 8–9.
2. Васильев П.М. // Тез. докл. XI Российского Национального конгресса "Человек и лекарство". – М., 2004. – С. 586.

3. Васильев П.М. // Труды междунар. науч.-техн. конф. – Пенза. – 2000. – С. 7.

4. Васильев П.М., Дербишер В.Е., Орлов В.В. // Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов: сб. науч. тр., ВолгГТУ. – Волгоград, 1999. – С. 57–61.

5. Васильев П.М., Орлов В.В., Дербишер В.Е. // Хим.-фарм. журн. – 2000. – № 7. – Т. 34. – С. 19–22.

6. Васильев П.М., Спасов А.А., Косолапов В.А. и др. // Информационные технологии в образовании, технике и медицине: матер. Междунар. конф. – ВолгГТУ. – Волгоград, 2004. – Т. 3. – С. 180–186.

7. Глоризова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин А.А. и др. // Хим.-фарм. журн. – 1998. – № 12. – Т. 32. – С. 32–39.

8. Горелик А.Л., Скрипкин В.А. Методы распознавания. – М.: Высш. шк., 1984. – 208 с.

9. Приоритетные направления фундаментальных исследований // Изв. АН. Сер. хим. – 1998. – № 3. – С. 551.

10. Розенблит А.Б., Голендер В.Е. Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств. – Рига: Зинатне, 1983. – 352 с.

11. Vassiliev P.M., Breslaukhov A.G. // Second World Congress of Theoretical Organic Chemists: Abstracts. – Toronto. – 1990. – Abstr. AA-38.

12. Negwer M. (ed.) Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms. – Berlin: Akademie-Verlag, 1987. – Vol. 1–3.

Vassiliev P.M., Spasov A.A. Computerized information technology in prognosis of pharmacologic activity of structurally heterogenous chemical compounds // Vestnik of Volgograd State Medical University. – 2005. – № 1. – P. 23–30.

УДК 615.3:547.466.3:615.22

АНТИИШЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТОЛИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

В.Н. Перфилова, И.Н. Тюренков

Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ, НИИ фармакологии ВолГМУ

Экспериментальные данные, полученные на кафедре фармакологии Волгоградского медицинского института, свидетельствуют, что фенильные [1, 3, 5, 6, 9, 11] и толильные [7, 10] производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) обладают широким спектром фармакологической активности. β -толил-гамма-аминомасляная кислота (толибут) по некоторым видам активности превосходила β -фенил-гамма-аминомасляную кислоту (фенибут), но последнее, являясь менее токсичным соединением, было внедрено в практику.

Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные показывают, что структурные аналоги ГАМК обладают антиангинальной

активностью [2, 4, 8, 11, 12]. Данные по противоишемическому действию толибута в литературе отсутствуют.

Учитывая положительный опыт создания высокоэффективных и малотоксичных веществ (пикамилаона и пантогама) на основе ГАМК путем химического связывания с фармакологически активными соединениями – никотиновой и пантотеновой кислотами представляется целесообразным изучить антиангинальную активность новых производных толибута, включающего в свою структуру лимонную, янтарную, яблочную, щавелевую, глутаминовую и никотиновую кислоты.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Усилить антиангинальную активность толибута и снизить его токсичность.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 45 наркотизированных (этаминал-натрия 40 мг/кг) кошках массой 3,400–4,200 кг. При выполнении экспериментов проводилась следующая оперативная подготовка: после интубации и перевода животного на искусственное дыхание (аппарат "Вита") в четвертом межреберье делалась торакотомия, затем перикардотомия. В три "точки" миокарда вводились электроды: один – на 1 см ниже перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии, второй – на 1 см левее первого, третий – на 1 см левее второго электрода. В этом случае первый электрод позволяет регистрировать электрограмму с зоны ишемии, второй – с паранишемической, третий – с интактной зоны. Ишемию моделировали путем окклюзии на 5 и 30 мин нисходящей ветви левой коронарной артерии (ОНВЛКА) на границе верхней и средней трети. После периода стабилизации (30 мин) и регистрации фоновых значений исследуемых параметров (10 мин) заранее подведенная под НВЛКА лигатура перетягивалась, что вызывало прекращение кровотока в области передней стенки левого желудочка. После заданного периода ишемии (5 или 30-ти минутного) лигатура на НВЛКА ослаблялась, что приводило к восстановлению кровотока в ишемизированной области (реперфузии). Антиангинальную активность веществ оценивали по динамике сегмента ΣST эпикардиальной электрограммы, в сравнении с таковой животных контрольной группы.

В этой серии экспериментов нами исследовалось влияние фенибута, толибута и различных его солей – малата (ТМ), оксалата (ТО), сукцината (ТС), никотината (ТН), глутамата (ТГ) и цитрата толибута (ТЦ), а также композиции толибута с глицином (ТГл) на функциональное состояние очага ишемии миокарда (ФСОИ).

Вещества вводились в наружную яремную вену за 10 минут до окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии в дозе 10 и 15 мг/кг, что составило 1/25 и 1/30 от ЛД₅₀. Препарат сравнения фенибут вводился в дозе 25 мг/кг.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в контрольной серии опытов при 5 минутной окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии (ОНВЛКА) отмечался выраженный подъем сегмента ΣST эпикардиальной

электрограммы, максимально на 220 %. Снятие лигатуры приводило к постепенному снижению ΣST с сохранением остаточного подъема на 5 минуте реперфузии на 66,6 %, а через 10–20 минут у всех животных происходило возвращение показателей электрограммы к фоновым значениям. Через 20 минут после снятия 5-ти минутной ОНВЛКА производилась 30-ти минутная окклюзия нисходящей ветви левой коронарной артерии. При этом регистрировался значительный рост суммарной величины сегмента ST максимально на 376,9 % на 30 минуте. После снятия окклюзии коронарной артерии отмечалось постепенное уменьшение подъема сегмента ST, однако даже на 30 минуте реперфузии эти показатели сохранялись на достаточно высоком уровне, превышая исходные величины на 53,8 % (рис. 1а, б).

Превентивное (за 10 минут до ОНВЛКА) введение фенибута и толибута в дозах 25 и 10 мг/кг внутривенно приводило к уменьшению подъема сегмента ΣST эпикардиальной электрограммы максимально на 27,6 и 34,3 % при 5-ти минутной и на 37,3 и 60 % при 30-ти минутной ОНВЛКА соответственно. В условиях реперфузии после 5-ти и 30-ти минутной окклюзии у животных, получавших до перевязки толибут, наблюдалось более быстрое возвращение величины сегмента ST к исходному уровню. Таким образом, толибут отчетливо улучшал функциональное состояние очага ишемии, превосходя по активности фенибут.

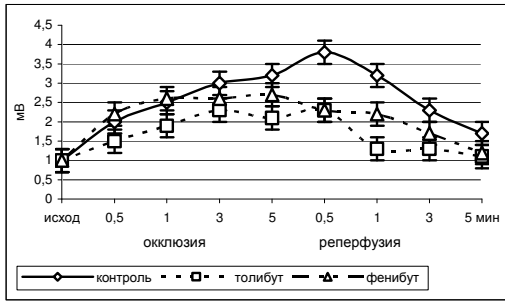
Малат и оксалат толибута в дозах 15 и 10 мг/кг внутривенно, соответственно, в тех же условиях оказывали равное с толибутом антиишемическое действие (рис. 2а, в).

Предварительное, за 10 минут до ОНВЛКА введение сукцината толибута в дозе 15 мг/кг, предупреждало повышение ΣST по сравнению с показателями контрольной группы животных максимально на 35 и 43,4 %, соответственно, при 5-ти минутной окклюзии и последующей реперфузии и на 59,4 % и 45 %, соответственно, при 30-ти минутной окклюзии и реперфузии (рис. 2б, г).

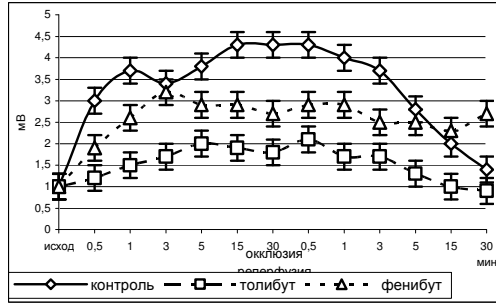
Введение никотината и глутамата толибута в дозе 15 мг/кг внутривенно не влияло на подъем сегмента ΣST эпикардиальной электрограммы по сравнению с контрольными данными при 5-ти минутной ОНВЛКА. При 30-ти минутной ишемии и последующей реоксигенации миокарда никотинат толибута предупреждал подъем величины сегмента ΣST на 45,9 и 48,6 %, глутамат толибута – на 50 и 64,2 % соответственно.

Предварительное, за 10 минут до ОНВЛКА, введение цитрата толибута в дозе 15 мг/кг внутривенно приводило к существенному снижению подъема сегмента ΣST при 5 и 30-ти минутной ОНВЛКА и реперфузии (максимально на 36,6, 53,1 % и 70,2 %, 62,7 % соответственно).

* ЛД₅₀ при в/бр введении мышам составляет для толибута – 252 мг/кг; ТО – 247 мг/кг; ТМ – 368 мг/кг; ТГ – 443 мг/кг; ТН – 456 мг/кг; ТЦ – 438 мг/кг; ТС, ТГл – 473 мг/кг

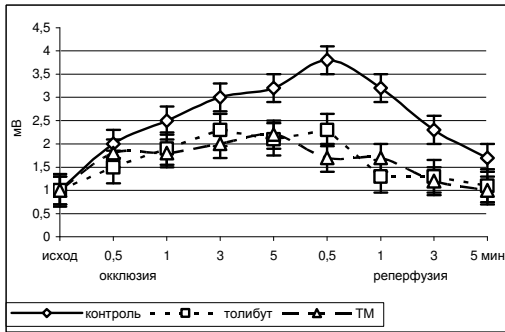


а

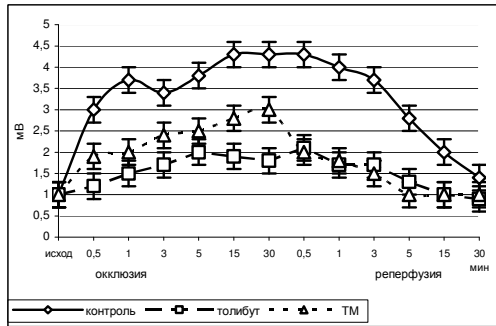


б

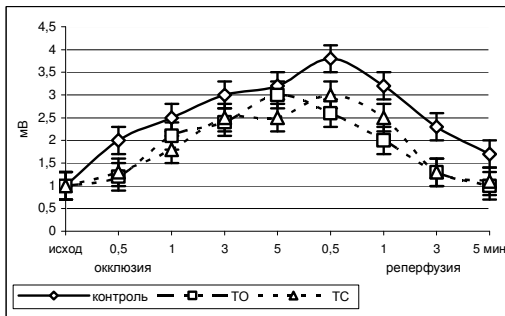
Рис. 1. Влияние толибута и фенибута производных ГАМК на величину сегмента ST в условиях 5-минутной (а) и 30 минутной (б) окклюзии и реперфузии



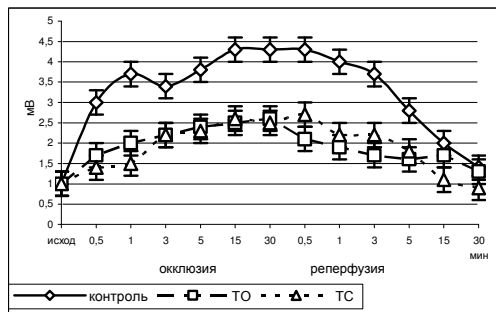
а



б

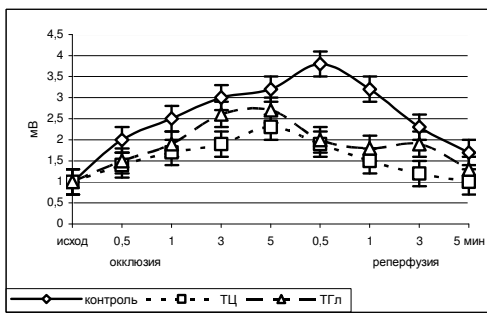


а

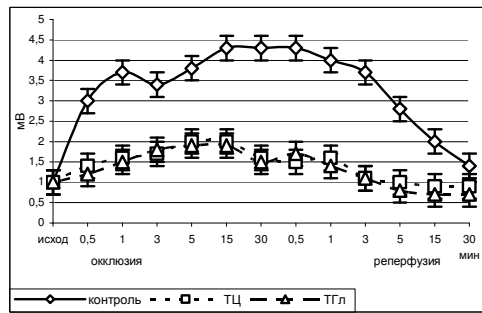


б

Рис. 2. Влияние толибута и его производных – малата, цитрата и оксалата – на величину сегмента ST в условиях 5-минутной (а, в) и 30 минутной (б, г) окклюзии и реперфузии



а



б

Рис. 3. Влияние толибута цитрата и толибута с глицином на величину сегмента ST в условиях 5-минутной (а) и 30 минутной (б) окклюзии и реперфузии

Внутривенное введение композиции толибута с глицином в дозе 15 мг/кг в условиях 5-ти минутной перевязки коронарной артерии приводило к незначительному уменьшению подъема сегмента Σ ST эпикардальной электрограммы по сравнению с контрольными данными. При 30-ти минутной ОНВЛКА и последующей реперфузии ТГл предупреждал подъем величины сегмента Σ ST максимально на 65,1 % на 30-ой минуте окклюзии по сравнению с контрольными показателями, в условиях реоксигенации на 5-ой минуте исследования определялось полное восстановление величины сегмента Σ ST до исходного уровня (рис. 3а, б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемые соединения в дозах 10 и 15 мг/кг существенно улучшают функциональное состояние очага ишемии миокарда при 5 и, особенно, при 30-ти минутной ОНВЛКА, что позволяет судить об их отчетливом антиангинальном действии. Наиболее выраженное противоишемическое действие отмечается у толибута, малата и цитрата толибута.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчанский Е.И., Гурбанов К.Г., Тюренков И.Н. // Фармакология и клиническое применение нейроактивных аминокислот и их аналогов: труды ВГМИ. – 1985. – Т. 37, вып. 5. – С. 118–124.
2. Галенко-Ярошевский П.А., Покровский М.В., Скибицкий В.В. // Фармакол. и токсикол. – 1986. –

Т. 49, № 5. – С. 63–67.

3. Грачева С.В. // Фармакология и клиническое применение нейроактивных аминокислот и их аналогов: труды ВГМИ. – 1985. – Т. 37, вып. 5. – С. 124–129.
4. Гречко О.Ю., Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. и др. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии: материалы конференции. – Санкт-Петербург. – 1999. – С. 54.
5. Гречко О.Ю. Кардиоваскулярные свойства новых производных фенибута и карфедона: автореф. дис. ... канд. мед. наук – Волгоград, 2000. – 20 с.
6. Дьяков А.А. Кардиопротекторные свойства феруловой кислоты: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Пятигорск, 2002. – 21 с.
7. Косицына А.Ф. // Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов: труды ВГМИ. – 1979. – Т. 31, вып. 3. – С. 64–99.
8. Мингалев А.Н. Влияние некоторых производных гамма-аминомасляной и янтарной кислот на коронарное кровообращение в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 1989. – 20 с.
9. Тюренков И.Н., Гурбанов К.Г., Пупышева Г.И. // Фенибут и замещение гамма-аминомасляной кислоты и альфа пирролидона (клиника, фармакология, производство): матер. симп. – Рига, 1981. – С. 93–98.
10. Тюренков И.Н. Фармакологическое исследование вазоактивных свойств аналогов гамма-аминомасляной кислоты: дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 1987. – 461 с.
11. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. // Человек и лекарство: материалы IX Российского национального конгресса. – М., 2002.
12. Чичканов Г.Г., Цорин И.Б. // Фармакол. и токсикол. – 1986. – Т. 49, № 1. – С. 52–56.

Perfilova V.N., Tyurenkov I.N. Anti-ischemic action of tolyl derivatives of gamma-oxybuteric acid. // Vestnik of Volgograd State Medical University. – 2005. – № 1. – P. 30–33.

Tolibut is a new analog – malate, oxalate, succinate nicotinate, citrate, glutamate tolibut and complex tolibut with glycin – in doses 10–15 mg/kg improves functional states in myocardial ischemia, particularly during 30 minutes occlusion of coronary artery. Tolibut and its salts – malate and citrate have a more marked antiischemic effect.

УДК 615.07:615.3:577.15:615.33(11)

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА МЕТОДОМ "ЗАТРАТЫ – ЭФФЕКТИВНОСТЬ"

Е.В. Слободенюк

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск
Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Артериальную гипертензию можно отнести к социально значимым заболеваниям, как по уровню затратности, так и по динамике роста, уровню инвалидизации и смертности от данного заболевания. По смертности от кардиоваскулярной патологии РФ занимает лидирующее положение среди европейских стран. В России болезни системы кровообращения ежегодно уносят жизни более миллиона человек, (что составляет

около 55 % от всех причин), лидируя на протяжении последних двух десятилетий среди причин смерти [1, 2].

Одной из причин, формирующих высокую смертность от болезней системы кровообращения, является, гипертоническая болезнь, (в 2001 г. от АГ умерло 26 тыс. 636 человек, а в 2002 г. эта цифра увеличилась до 30 тыс. 493 человек).

В структуре общей заболеваемости взрос-