

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

**НАУКОВО-ТЕХНІЧНИЙ ПРОГРЕС І
ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ
СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

Матеріали 4-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю

29-30 вересня 2011 року

**Тернопіль ТДМУ
“Укрмедкнига”
2011**

Метою нашого дослідження було вивчення зміни нейрофізіологічної картини мозку на фоні введення "Карбатрила" - нової фіксованої комбінації карбамазепіну і тіотриазоліну.

Матеріали та методи дослідження. Нейрофізіологічні дослідження проведені на кролях (в умовах вільної поведінки тварин) із хронічно імплантованими в утворення мозку (фронтальна кора (ФК), дорзальний гіпокамп (ДГ), дорзомедіальний мигдалик (ДММ), ретикулярна формація (РФ)) біполярними ніхромовими (діаметр 100 мікрон) електродами. Нами були використані наступні методики: метод вивчення збудливості структур головного мозку [Ю.С. Бородин, 1967; E. Christopher, 1969]; інтрацентральні взаємовідношення між деякими структурами головного мозку [Ю.С. Бородин, 1967; В.А. Крауз, 1972; В.Й. Мамчур 1989; О.К. Ярош, 1991]. Протисудомна активність тестувалась на моделі коразолових судом на щурах. Таблетки з умовною назвою «Карбатрил», які містять карбамазепіну 150 мг та тіотриазоліну 100 мг, розтиралися в ступці з 1% крохмальним слизом і у вигляді суспензії таблетованої маси вводилися одноразово інтрагастрально щурам за 30 хвилин до тестування в експериментах по вивченню специфічної активності (протисудомна активність). Кролям досліджуваних препаратів вводили внутрішньом'язово з 1% розчином твіну - 80 («Servia») (нейрофізіологічні дослідження).

Результати дослідження показали, що в умовах пентілететразолових судом у щурів карбатрил 1,3 рази перевищує за силою протисудомної дії препарат-референт - карбамазепін. Було встановлено, що введення досліджуваних препаратів супроводжується зміною функціонального стану досліджених утворень головного мозку. Так, на тлі дії карбамазепіну через 30 хв після його введення тваринам з підвищеною судомною готовністю мозку спостерігалось зниження рівня збудливості дорзальної області гіпокампу (на 30,1% ($p < 0,05$)) і фронтальної кори (на 18,3% ($p < 0,05$)). Крім того, антиконвульсант посилював пригнічуючий вплив РФ на ДГ (у 2,17 рази ($p < 0,05$)). Одноразова ін'єкція тіотриазоліну в цих умовах призводила до підвищення збудливості РФ на 17,7% ($p < 0,05$) та пригнічення активності ДГ на 21,6% ($p < 0,05$). Антиоксидант посилював гальмівний вплив РФ на ДГ (в 1,48 рази).

Введення карбатрилу викликало більш глибоке гальмування ДГ (на 45,12% ($p < 0,05$)) та ФК (на 26,95% ($p < 0,05$)). Було виявлено, що на тлі сформованої підвищеної судомної готовності досліджуваний препарат вірогідно посилював гальмівний контроль РФ відносно ДММ (у 1,23 рази) і ДГ (у 2,17 рази).

Таким чином, карбатрил при одноразовому внутрішньошлунковому введенні має виражений протисудомний ефект, який по силі дії перевершує препарат-референт - карбамазепін. Потенціювання тіотриазоліном протисудомної активності карбамазепіну, ймовірно, завдяки зниженню збудливості судомних структур мозку (гіпокамп), нівелюванню пригнічуючого впливу антиконвульсанту по відношенню до активуючої структури мозку - ретикулярної формації та посиленню гальмівного впливу РФ на ДГ та ДММ.

Новий комбінований препарат «Карбатрил» підвищує ефективність протисудомної фармакотерапії і може використовуватися при лікуванні епілепсії.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ІМІДАЗОЛУ

А.О. Паламар, В.О. Чорноус, І.М. Яремій, К.Г. Ташук

Буковинський державний медичний університет

kfarmbk@mail.ru

Однією з важливих складових ефективного лікування багатьох захворювань є застосування в комплексній фармакотерапії препаратів з антиоксидантною активністю (АОА). Тенденції, що спостерігаються у фармацевтичній галузі свідчать про

зацікавленість у створенні нових антиоксидантів з високою вибірковістю фармакологічної дії та низькою токсичністю. Одним із шляхів вирішення даної проблеми є модифікація вже відомих лікарських засобів та їх структурних аналогів фармакофорними угрупованнями з метою посилення активності або ж забезпечення комплексної дії на живий організм.

Метою дослідження був синтез нових похідних імідазолу і вивчення їх антиоксидантної дії в порівнянні з тіотриазоліном, який має даний вид активності.

Здійснено цілеспрямований синтез нових похідних імідазолу, як систем з потенційною АОА, модифікованих фрагментами тіооцтової кислоти та функціональними алкенільними групами.

Базовим об'єктом для синтезу цільових похідних (імідазол-4-іл)тіооцтової кислоти було обрано 1-феніл-4-хлоро-5-формілімідазол, який легко отримується з доступного N-фенілгліцинамиду реакцією Вільсмайєра-Хаака.

Пошук нових антиоксидантів в ряду імідазолів, дозволив встановити певну залежність антиоксидантної дії від будови молекули, а отримані результати свідчать про потенційну АОА цих речовин, функціоналізованих алкілтіольним фрагментом та ненасиченим зв'язком.

АОА нових похідних імідазолу вивчали як *in vitro*, так і *in vivo*. В дослідженнях *in vitro* визначали здатність синтезованих речовин інгібувати індуковане Fe^{2+} -аскорбатзалежне (ПОЛ) (за зменшенням у досліджуваних пробах вмісту малонового альдегіду (МА) – одного з кінцевих продуктів ПОЛ). Вміст МА в пробах визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою.

Дослідження АОА синтезованих сполук *in vitro* показали, що в діапазоні концентрацій 10^{-1} - 10^{-3} ммоль/л всі синтезовані сполуки є активними. Найбільшу АОА в системі *in vitro* виявили (5-форміл-1-фенілімідазол-4-іл)тіооцтова кислота та продукти її конденсації з димедоном і 4-метилацетофеноном.

Для досліджень *in vivo* було обрано (5-форміл-1-фенілімідазол-4-іл)тіооцтову кислоту, яка в системі *in vitro* виявила найкращу АОА (гальмує Fe^{2+} -аскорбатзалежне ПОЛ на 80 %). Вивчення АОА сполук в системі *in vivo* проводили на моделі тетрахлорметанового гепатиту в щурів, який супроводжується порушеннями оксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Так, у проведеному експерименті у щурів з тетрахлорметановим гепатитом вміст МА в еритроцитах крові зріс на 44 % порівняно з показниками інтактних щурів, тоді як при поєднаній дії CCl_4 і (5-форміл-1-фенілімідазол-4-іл)тіооцтової кислоти вміст МА тільки на 25 % був вищим від показників контролю. Аналогічний результат отримали при поєднаній дії CCl_4 та тіотриазоліну. У плазмі крові щурів вражених токсичним гепатитом, яким вводили синтезовану сполуку нормалізувався вміст вільних SH-груп, також зріс вміст глутатіону відновленого в еритроцитах крові досліджуваних щурів у порівнянні з гепатитними тваринами та контрольною групою на 43,75% і 9,5% відповідно. Активність каталази в еритроцитах крові щурів, які на фоні інтоксикації CCl_4 отримували досліджувану речовину, не відрізняється від показників в контрольній групі. Величини загальної АОА плазми крові гепатитних щурів, яким вводили синтезовану сполуку та тіотриазолін, не відрізнялись в обох випадках. При визначенні вмісту окисно-модифікованих білків у плазмі крові інтоксикованих тварин, які отримували досліджувану речовину отримано результати кращі порівняно з показниками у групі тварин, яким вводили тіотриазолін.

Отже, результати дослідження біологічних властивостей (5-форміл-1-фенілімідазол-4-іл)тіооцтової кислоти свідчать, що в експериментах *in vitro* та *in vivo* досліджувана речовина характеризується вираженою антиоксидантною активністю і підтверджує потенційну активність всієї серії синтезованих речовин похідних імідазолу.

для препарату собачої кропиви в оригінальній лікарській формі – суха настоянка	203
<i>Джан Г.В., Коновалова О.Ю.</i> Вивчення фармакологічної активності листя хеномелесу (<i>CHAENOMELES L.</i>)	204
<i>Закрутий Р.Д., Штриголь С.Ю., Мерзлікін С.І.</i> Актопротекторні властивості оригінального антигіперглікемічного засобу на моделі цукрового діабету	205
<i>Зеленець В.І., Осолодченко Т.П., Ковальов В.М., Краснікова Т.О.</i> Вивчення антимікробної активності хлороформного екстракту трави галінсоги дрібноквіткової	206
<i>Зупанець І.А., Безугла Н.П., Підпружников Ю.В., Шаламай А.С., Усенко В.Ф.</i> Дослідження фармакокінетики препарату «Квертин» в рамках проведення і фази клінічних досліджень	207
<i>Коваль Н.І., Кліщ І.М.</i> Вивчення актопротекторної дії комбінації бурштинової кислоти та пірацетаму	208
<i>Койро О.О., Товчига О.В., Штриголь С.Ю., Степанова С.І.</i> Ренальні ефекти гідроксикоричних кислот	209
<i>Косуба Р.Б., Коровенкова О.М.</i> Корекція тіоцетамом гострої ниркової недостатності	209
<i>Курт-Аметова Г.С., Мамчур В.Й.</i> Вивчення токсичних властивостей пропіленгліколевої комбінації «Фіталгін»	210
<i>Мазур І.А., Беленичев І.Ф., Кучеренко Л.І., Абрамов А.В., Бухтиярова Н.В., Волчек Ю.В.</i> Роль нового α_2 -адреноблокатора «МТ» в предупрежденні порушень ритма і фібриляції желудочков при гострій ішемії міокарда	211
<i>Маслова Н.Ф., Літвінова О.В., Кальницька А.О.</i> Експериментальні дослідження препарату простатилен в 2-х лікарських формах	212
<i>Матвєєва О.В., Посохова К.А., Олещук О.М., Матюк Л.М.</i> Аналіз безпеки медичного застосування лікарських засобів	212
<i>Медвідь І.</i> Застосування густого екстракту та настоянки з листя шовковиці для корекції структурно-функціонального стану печінки щурів при її токсичному ураженні	213
<i>Монатко К.В.</i> Вплив ліофілізованого поропіску кавуна на видільну функцію нирок щурів	214
<i>Настюха Ю.С., Матвєєва О.В., Зіменковський А.Б.</i> Проведення клінічним провізором оцінки призначеної фармакотерапії при виникненні побічних реакцій лікарських засобів	215
<i>Недошитко Х.Ю., Покотило О.С.</i> Вплив БАД “альфа+омега” на активність ферментів цитолізу у плазмі крові білих щурів різної статі з токсичним ураженням тетрацикліном і стилловим алкоголем	216
<i>Ніженковський О.І., Ніженковська І.В.</i> Метаболітні кардіотоніки та їх комплексоутворення	216
<i>Олещук О.М., Мудра А.Є.</i> Ефективність застосування L-аргініну L-глутамату при експериментальному цирозі	217
<i>Опришко В.І., Мазур А.І., Мамчур В.Й., Сквирська К.О.</i> Вплив сумісного введення карбамазепіну з тіотриазоліном на внутрішньоцентральні взаємовідносини між структурами мозку	217
<i>Паламар А.О., Черноус В.О., Яремій І.М., Тацук К.Г.</i> Дослідження антиоксидантної активності нових похідних імідазолу	218
<i>Подплетня О.А., Слесарчук В.Ю., Дорофєєва Т.В.</i> Вивчення антiekсудативної активності сублімованого порошку аронії в експерименті	220
<i>Покотило О.О.</i> Деякі аспекти вивчення нейропротективної активності сиропу «Магнелонг»	221
<i>Посохова К.А.</i> Впровадження фармацевтичної опіки – шлях до зменшення шкідливих наслідків самолікування	221