

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВНОВЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА В УСЛОВИЯХ IN SILICO И IN VIVO

Камидолла Е.С.

Научный руководитель: к. м. н., доцент Сатбаева Э.М.
Кафедра фармакологии
Акционерное общество «Национальный Медицинский Университет

Актуальность темы: при планировании проведения фармакологических исследований всегда приходится учитывать, что данная процедура является довольно затратной, поэтому тестировать одновременно большое количество соединений и проверять острую токсичность препаратов в этих условиях очень сложно [1]. Хотя необходимость в проведении подобных исследований несомненно существует, поскольку позволяет выявлять токсичность и безопасность препаратов. Одним из направлений решения указанной проблемы является использование компьютерных программ, позволяющих проводить прогнозирование острой токсичности. Компьютерный прогноз может служить начальным этапом отбора наиболее перспективных препаратов.

Цель исследования: провести прогноз острой токсичности местного анестезирующего вещества (МAB) на основе вновь синтезированных производных пиперидина (ВСПП). Сравнить результаты прогноза с данными ранее проведенных экспериментов.

Материалы и методы: прогнозирование острой токсичности в условиях In Silico производилось с помощью программы GUSAR, разработанная Институтом биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН. Для прогноза острой токсичности ВСПП были отобраны ранее уже исследованные в экспериментах (in vivo) соединения (МAB(211); МAB(212); МAB(213); МAB(214); МAB(215)), уже изученным LD50.

Результаты: данные LD50 в условиях in vivo: МAB(211)-425 мг/кг; МAB(212)-575 мг/кг; МAB(213)-624 мг/кг; МAB(214)-815 мг/кг; МAB(215)-575 мг/кг. Данные LD50 в условиях in silico МAB(211)-460 мг/кг; МAB(212)-560 мг/кг; МAB(213)-670 мг/кг; МAB(214)-760 мг/кг; МAB(215)-625 мг/кг.

Выводы: полученные результаты сравнительного анализа токсичности соединения МAB 211–215 были схожими с различием ± 50 мг/кг, и это раскрывают дополнительные медико-биологические возможности указанных соединений. Данные прогноза могут быть использованы при планировании дальнейших экспериментальных исследований производных пиперидина путем скринингового отбора в системах in vivo и in silico.

Литература

1. Cellular automata model for drug release from binary matrix and reservoir polymeric devices / T.J. Laaksonen, H.M. Laaksonen, J.T. Hirvonen et al. // Biomaterials 2009. Vol. 30. P. 1978–1987.

ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА ПРОЦЕССЫ РЕМИЕЛИНИЗАЦИИ

Качанов Д.А.

Научные руководители: к. м. н., доцент Лапкина Г.Я., д. м. н., профессор Прошин С.Н.
Кафедра фармакологии и фармации
Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова

Актуальность исследования: в настоящее время наблюдается увеличение числа заболеваний, сопровождающихся демиелинизирующими поражениями ЦНС. Наиболее социально значимым и наименее изученным среди других заболеваний нервной системы является рас-

сеянный склероз (РС), возникающий чаще всего в молодом и среднем возрасте и имеющий аутоиммунный характер течения заболеваний [1, 2, 3, 4]. На сегодняшний день препараты для лечения РС направлены на снятие симптомов, облегчение проявления болезни и на продление периода ремиссии, одна они не восстанавливают пораженные участки мозга и полностью не излечивают данное заболевание. Поиск соединений, которые препятствовали бы демиелинизации, либо усиливали процесс ремиелинизации, является актуальным [1, 3].

Цель исследования: изучить влияние гормонов щитовидной железы на процессы ремиелинизации у крыс в купризоновой модели рассеянного склероза в сравнении с процессом гипотиреоза.

Материалы и методы: исследование проводилось на половозрелых крысах-самцах (4–4,5 мес.) массой 180–300 г. линии Wistar ($n=35$). Для моделирования рассеянного склероза животным в поилку вместо питья добавляли 0,3% раствор купризона, для создания гипотиреодного состояния — 0,02% водный раствор пропилтиоурацила (ПТУ), гипертиреодного — внутривенно вводился L-тироксин в дозе 1,5 мкг/кг. Были сформированы следующие группы: I — контроль ($n=5$); II — «Демиелинизация» (только купризон, $n=10$); III — «Гипертиреоз» (купризон + L-тироксин, $n=10$); IV — «Гипотиреоз» (купризон + ПТУ, $n=10$). В ходе эксперимента животные содержались на стандартном пищевом рационе вивария со свободным доступом к воде и пище при световом режиме 12/12. Подопытных животных взвешивали до начала исследования и через 7, 14 и 21 сутки после начала приема купризона, поскольку потеря веса — одно из проявлений токсического влияния купризона на организм животных. Установлено, что после завершения приема купризона крысы всех исследуемых групп теряли в весе ($p<0,05$). Для изучения у животных поведенческих реакций до и через три недели после употребления купризона проводился тест «открытого поля». Для морфологических исследований ЦНС использовались гистологические срезы головного (кора) и спинного мозга (поясничного отдела) толудиновым синим (по Нисслю). При статистическом анализе результатов использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования: крысы, получавшие одновременно купризон и L-тироксин, имели более высокие показатели в поведенческих реакциях и имели меньше морфологических изменений головного и спинного мозга по сравнению с группами III и IV. Данный факт может свидетельствовать о миелино- и аксонопротективных свойствах данного вещества.

Выводы: у крыс под влиянием купризона угнетаются поведенческие реакции и отмечают изменения в структурах нейронов коры головного мозга и поясничного отдела спинного мозга. Выраженность этих нарушений также зависит от тиреоидного статуса организма крысы. В нормальном гормональном балансе отмечают менее значимые изменения, когда в состоянии гипотиреоза эти нарушения более выражены. Купризоновая модель демиелинизации является адекватной экспериментальной моделью нейродегенерации и нарушений поведения, а гормональные препараты щитовидной железы могут рассматриваться как один из компонентов новых лекарств, направленных на лечение рассеянного склероза.

Литература

1. Накесбекова А. Исследование влияния эстрадиола, инсулиноподобного фактора роста-1 и бетамида на миелинизацию мозга мышей в купризоновой модели рассеянного склероза: магистерская диссертация: 06.04.01; [Томск, НИ ТГУ]. Томск, 2017. 67 с.
2. Лабунец И.Ф., Мельник Н.А., Кузьмина И.А. Изменения поведенческих реакций и структуры нейронов центральной нервной системы у мышей при купризоновой модели демиелинизации. Интер-медикал № 5, 2014. С. 25–31.
3. Амикишиева А.В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование. Вестник ВОГиС. 2009; 13(3):529542.