

А.С. Гаврилов – доктор фармацевтических наук, профессор

Information about the authors

E.S. Toporova – student

E.A. Berenstein – student

A.S. Gorodnykh – student

D.V. Serko – student

A.S. Gavrillov - Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor

УДК: 615.036.8

ЭСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ОЦЕНКА ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ И НЕЙРОЛЕПТИКОВ В КОМБИНАЦИИ С АНТИОКСИДАНТОМ

Анастасия Витальевна Усова¹, Юлия Антоновна Попкова², Елена Викторовна Филиппова³

¹⁻³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹usovan.ana2000@icloud.com

Аннотация

Введение. Алкогольный делирий – тяжелое последствие алкогольного абстинентного синдрома. Препараты первой линии – Дроперидол и Диазепам. Осложнениями и побочными эффектами терапии является их токсичность. Предположительно, применение антиоксидантов снижает токсическое действие и улучшает переносимость препаратов нейролептиков и транквилизаторов.

Цель исследования - сравнительная оценка использования депримирующих лекарственных средств в комбинации с антиоксидантом и их применения в чистом виде на животных со сформированной моделью хронического алкоголизма. **Материалы и методы.** Представлены результаты эксперимента на лабораторных мышах с помощью методики «горячая пластина».

Результаты. При применении комбинации препаратов Дроперидол + Этилметилгидроксипиридина сукцинат и Диазепам + Этилметилгидроксипиридина сукцинат у экспериментальных мышей отмечено уменьшение времени поведенческого ответа на тепловой раздражитель.

Обсуждение. Снижение латентного периода реакции, возможно, указывает на повышение чувствительности организма животного к раздражающему фактору.

Выводы. Оценка поведенческих реакций свидетельствует о снижении нейротоксичности депримирующих препаратов. Этилметилгидроксипиридина сукцинат, предположительно, снижает седативный эффект алкоголя, нивелирует острую токсичность антипсихотиков и транквилизаторов.

Ключевые слова: Дроперидол, Диазепам, «горячая пластина», антиоксидант, делирий.

EXPERIMENTAL RESEARCH AND ASSESSMENT ADVANTAGE OF THE BENEFITS OF USING ANXIOLYTICS AND NEUROLEPTICS IN COMBINATION WITH ANTIOXIDANT

Anastasia V. Usova¹, Yulia A. Popkova², Elena V. Filippova³

¹⁻³Ural state medical university, Yekaterinburg, Russia

¹usovan.ana2000@icloud.com

Abstract

Introduction. Delirium alcoholicum is a severe consequence of alcohol withdrawal syndrome. First line drugs are Droperidol and Diazepam. Complications and side effects of therapy is their toxicity. Probably, using antioxidants can to reduce the toxic effects of neuroleptics and anxiolytics. **The aim of the study** - comparative evaluation of the use of depression medications as a result of antioxidant poisoning and evaluation of the use of these drugs in their pure form in animals with chronic alcoholism. **Materials and methods.** Presented the results of an mice using experiment the "hot plate" technique. **Results.** When using the drugs Droperidol + Ethylmethylhydroхуридин succinate and Diazepam + Ethylmethylhydroхуридин succinate in experimental mice, the time of behavioral response to the stimulus was reduced. **Discussions.** A decrease in the latent period of the reaction indicates an increase in the sensitivity of the animal to an irritating factor. **Conclusions.** In the course of the work, a decrease in the neurotoxicity of depression medications was revealed. Ethylmethylhydroхуридин succinate appears to have a sedative effect on alcohol and counteract the acute toxicity of antipsychotics and tranquilizers.

Keywords: Droperidol, Diazepam, "hot plate", antioxidant, delirium.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 76,3 млн человек страдают расстройствами, связанными с употреблением алкоголя [1]. Алкогольный делирий – потенциально смертельное состояние, обычно развивающееся через 48-72 часа после прекращения употребления алкоголя. Диазепам и Дроперидол – препараты первой линии при лечении алкогольного делирия. Осложнениями терапии является острая и хроническая токсичность. Предположительно, применение Дроперидола и Диазепама в комбинации с антиоксидантами, например Этилметилгидрохисипиридина сукцинатом, снизит токсичность терапии нейролептиками и транквилизаторами. Однако в протоколах лечения такие данные на сегодняшний день отсутствуют.

Цель исследования — провести экспериментальное исследование острой токсичности и безопасности Дроперидола и Диазепама. Сравнить использование депримирующих лекарственных средств в комбинации с антиоксидантом и их применение в чистом виде. Провести оценку болевой чувствительности лабораторных мышей с использованием методики «горячая пластина».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 35 лабораторных мышах (виварий ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург), содержащихся в условиях лабораторного вивария со свободным доступом к воде и стандартному корму.

Для эксперимента были отобраны 2 группы мышей по 6 особей, выбранных случайным образом: (1)интактные (в качестве контрольной группы); (2)алкоголизированные мыши, принимавшие вместо воды 12%

водный раствор этилового спирта. После 10-ти дней употребления мышами спиртового раствора было начато введение препаратов и их комбинаций.

Исследуемые препараты: Дроперидол (раствор для инъекций 0.25%; ампула 2 мл), Этилметилгидроксипиридина сукцинат (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл; ампула 2 мл;), Диазепам (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5мг/мл; ампула 2 мл).

Дозы подбирались эквивалентно терапевтическим в человеческой клинической практике из перерасчета на поверхность тела животного. Исследование проводилось на основании руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств Миронова А.Н., Бунатяна Н.Д. и др., с использованием методики «горячей пластины» [2].

«Горячая пластина» – это ноцицептивная модель поведения, регистрирующая изменение болевого порога. Конструкция тестовой установки представляет собой цилиндр с медным полем, температура которого поддерживается на уровне 55 градусов.

Фиксируется время с момента помещения экспериментальной мыши на «горячую пластину» до появления поведенческого ответа в виде облизывания, отдергивания лап, прыжковых реакций. Критерием эффективности терапии является уменьшение латентного периода реакции после инъекции препарата. Испытания проводились каждые три дня во избежание сокращения латентного периода реакции животных и недостоверных результатов [3]. Каждый эксперимент состоял из четырёх временных этапов. Первый выполнялся сразу после введения препарата. Далее этапы методики «горячая пластина» проводились каждые 30 минут трижды, т. е. через 30, 60 и 90 мин после введения препарата.

Статистическая обработка полученных экспериментальных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Полученные результаты были проанализированы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для сравнения взяты группы алкоголизованных мышей, получавших внутрибрюшинные инъекции: 1)Дроперидола; 2)Дроперидола + Этилметилгидроксипиридина сукцината; 3)Диазепам; 4)Диазепам + Этилметилгидроксипиридина сукцината; 5)Этилметилгидроксипиридина сукцината. В качестве референтных представлены группы алкоголизованных и интактных мышей.

По горизонтальной оси отмечены временные этапы эксперимента (0/30/60/90 мин). По вертикальной оси – время появления реакций болевой чувствительности.

Время появления поведенческого ответа интактных мышей составляло от 5 до 7,5 секунд (рис. 1), (рис. 2).

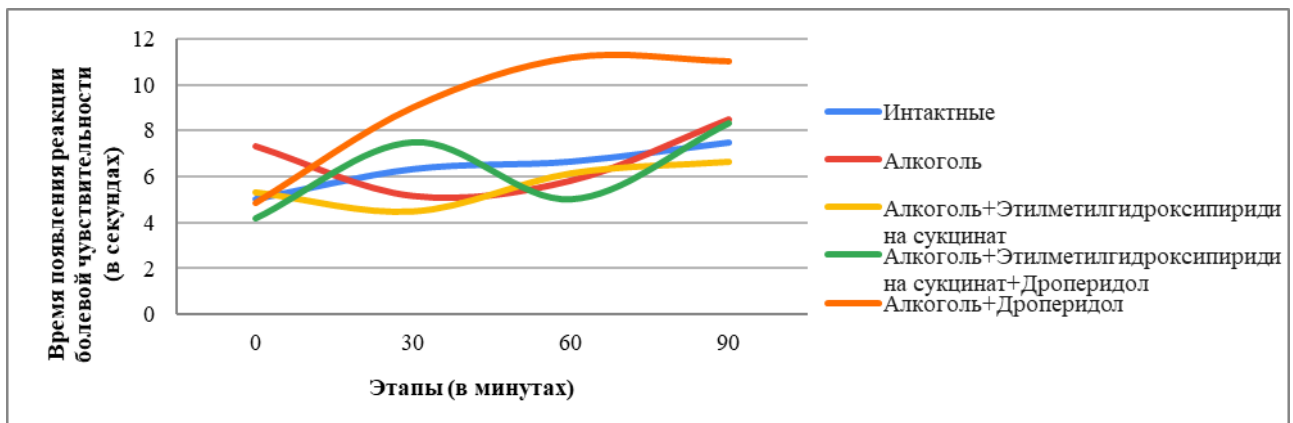


Рис. 1 – Динамика поведенческого ответа лабораторных животных после инъекции Дроперидола, Этилметилгидроксипиридина сукцината и их комбинации.

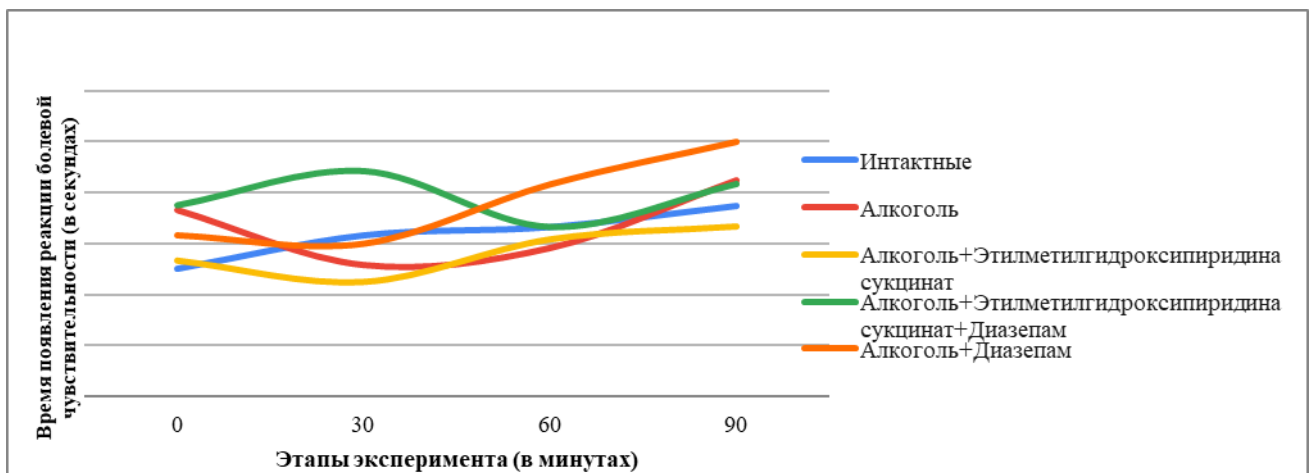


Рис. 2 – Динамика поведенческого ответа лабораторных животных после инъекции Диазепама, Этилметилгидроксипиридина сукцината и их комбинации.

У мышей со сформированной моделью алкоголизма время появления реакции составляло от 7,33 до 8,5 сек. Сначала уменьшалось, и к концу эксперимента достигло своего наибольшего значения (рис. 1), (рис. 2).

У мышей со сформированной моделью алкоголизма получивших внутрибрюшинные инъекции:

- Дроперидола, через 60 минут с начала эксперимента значительно увеличилось время поведенческого ответа (от 4,8 до 11,16 сек.); достигло своего максимального значения и держалось примерно на одном уровне до конца эксперимента (рис. 1);

- Этилметилгидроксипиридина сукцината, отмечалось самое короткое время появления реакции болевой чувствительности среди других алкоголизованных групп сравнения (от 5,33 до 6,66 сек.) (рис. 1), (рис. 2);

- Комбинации препаратов Этилметилгидроксипиридина сукцинат+Дроперидол, активность менялась от 4,16 до 7,5 сек, затем от 7,5 до 5 сек, и от 5 до 8,33 сек.

Тенденция к снижению времени появления реакции болевой чувствительности в сравнении с группой, получивших Дроперидол в чистом виде (рис. 1);
—Диазепам, через 30 минут после инъекции наблюдается значительное снижение времени появления реакции болевой чувствительности (от 6,33 до 8,33 сек.). Оно достигает своего пика через 90 минут (10 сек.) (рис. 2);
—Диазепам + Этилметилгидроксипиридина сукцината активность менялась от 7,5 до 8,83 сек., затем от 8,83 до 6,66 сек., и от 6,66 до 8,33 сек. Выявлена тенденция к уменьшению времени появления реакции болевой чувствительности в сравнении с группой, получивших Диазепам в чистом виде (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение времени поведенческого ответа интактных мышей можно объяснить адаптацией ноцицепторов к тепловому раздражителю. Поведенческий ответ алкоголизованных мышей, получивших инъекцию Дроперидола коррелирует с его фармакокинетикой: действие наступает через 5-15 минут, нейролептический, транквилизирующий, седативный эффекты продолжаются 2-4 часа. Этилметилгидроксипиридина сукцинат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов. Обладает стресспротекторным, ноотропным, и анксиолитическим действием. Однако, увеличение времени появления реакций болевой чувствительности так же может быть связано с адаптацией ноцицепторов к тепловому раздражителю. Увеличение времени появления реакции болевой чувствительности животных связано с анксиолитическим, седативным и центральное миорелаксирующим действиями Диазепам, которые отмечены через 30 минут после введения препарата. Максимальная концентрация в плазме отмечается через 90 минут.

ВЫВОДЫ

Проведя исследование острой токсичности и безопасности Дроперидола и Диазепам, экспериментально выявлено снижение ноцицептивного ответа лабораторных животных после испытания депримирующими лекарственными средствами. При применении Дроперидола в комбинации с Этилметилгидроксипиридина сукцинатом, снизилось время появления реакции болевой чувствительности у мышей, улучшилась физическая активность. Основываясь на поведенческих реакциях, можно судить о снижении нейротоксичности депримирующих препаратов. Этилметилгидроксипиридина сукцинат предположительно снижает седативный эффект алкоголя, нивелирует острую токсичность антипсихотиков и транквилизаторов. При применении Диазепам в комбинации с Этилметилгидроксипиридина сукцинатом так же наблюдается тенденция к снижению времени появления реакции. Однако применение данной комбинация не так показательно и эффективно, в сравнении с комбинацией Этилметилгидроксипиридина сукцината+Дроперидола. Исходя из результатов эксперимента, можно сделать вывод о преимуществах использования нейролептиков и транквилизаторов в комбинациях с антиоксидантом. Выявлен потенциал к проведению дальнейших клинических исследований и внедрению комбинаций депримирующих

препаратов с антиоксидантами в протоколы лечения пациентов с алкогольным делирием.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. World Health Organization. Management of substance abuse: alcohol. Feb. 5, 2020.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова – Москва: Гриф, 2012. – 944 с.
3. Чайка А.В., Черетаев И.В., Хусаинов Д.Р. Методы экспериментального доклинического тестирования анальгетического действия различных факторов на лабораторных крысах и мышах // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2015. №1 (67).

Сведения об авторах

А. В. Усова – студент

Ю. А. Попкова - студент

Е. В. Филиппова – кандидат медицинских наук, ассистент

Information about the authors

V. Usova – student

U. A. Popkova – student

E. V. Filippova - Candidate of Sciences (Medicine), Assistant

УДК:61:615.322

РАЗРАБОТКА И ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТА

Виктор Андреевич Филатов¹, Олеся Юрьевна Куляк², Елена Игоревна Каленикова³

¹⁻³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени

М.В.Ломоносова», Москва, Россия

¹filatovviktor097@gmail.com

Аннотация

Введение. Дерматологические заболевания кожи головы и волос, в частности себорейный дерматит, в значительной мере влияет на качество жизни людей.

Цель исследования - разработка новой растительной субстанции из биологически активных веществ растительного происхождения для терапии себорейного дерматита. Объектами исследования стали биологически активные вещества, а именно эфирное масло листьев *M. alternifolia*, 1,8-цинеол (эвкалиптол) и (-)- α -бисаболол. **Материалы и методы.** Исследования проводили с использованием метода определения чувствительности стандартных штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам и метода шахматной доски для определения синергетического действия субстанций. **Результаты.** Выбранные биологически активные вещества обладали антимикробной активностью в отношении стандартных штаммов *S.*