



ФАРМАКОЛОГИЯ

Монография

Новосибирск
2013

УДК 615
ББК 5
Ф 24

Рецензенты:

Волков В.П., кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением Государственного казенного учреждения здравоохранения Тверской области «Областная клиническая психиатрическая больница им. М.П. Литвинова»;

Дмитриева Н.П., кандидат медицинских наук, доктор психологических наук, профессор, академик Международной академии наук педагогического образования, врач-психотерапевт, член профессиональной психотерапевтической лиги.

Авторы: И.Ф. Беленичев (Гл. 2; Гл. 3); Н.А. Бут (Гл. 1); Н.В. Бухтиярова (Гл. 2); В.П. Волков (предисловие); С.В. Горбачева (Гл. 2); Л.А. Громов (Гл. 1); А.В. Демченко (Гл. 3); С.Е. Егорова (Гл. 6); И.В. Ильина (Гл. 6); Л.И. Кучеренко (Гл. 2); И.А. Мазур (Гл. 2); М.А. Мищенко (Гл. 7); М.Г. Перевозкина (Гл. 4; Гл. 5); А.Ф. Пиминов (Гл. 1); А.С. Супрун (Гл. 1); Э.В. Супрун (Гл. 1); Е.В. Удовенко (Гл. 6).

Ф 24 «Фармакология»: коллективная научная монография; [под ред. В.П. Волкова]. Новосибирск: Изд. «СибАК», 2013. — 194 с.

ISBN 978-5-4379-0343-8

Коллективная монография «Фармакология» представляет собой сборник научных работ сотрудников различных научных центров России и Украины. Большинство глав посвящено фармакологической коррекции патологии обмена кислорода и его биохимических соединений, в том числе основанных на экспериментальных данных. Книгу отличает высокий профессионализм авторов, чрезвычайная глубина и мощная доказательная база проведённых исследований.

Издание предназначено для врачей разных специальностей, клинических фармакологов, исследователей в области медицины и фармакологии, аспирантов, студентов-медиков.

Главный редактор: канд. мед. наук — Владимир Петрович Волков.

ISBN 978-5-4379-0343-8

ББК 5

© НП «СибАК», 2013 г.

СОДЕРЖАНИЕ:

Предисловие	7
Глава 1. Цитокины: роль в развитии цереброваскулярных заболеваний и перспективы клинического применения	12
1.1. Цитокины	12
1.1.1. Классификация цитокинов	13
1.1.2. Функционирование цитокинов	13
1.2. Функциональное значение IL-1	14
1.3. Участие нейрорлейкинов в развитии цереброваскулярных заболеваний	17
1.3.1. Ишемия/гипоксия — IL — ЦВБ	17
1.3.2. Воспаление — IL — ЦВБ	20
1.3.3. Некроз/апоптоз — IL — ЦВБ	23
1.4. Изучение терапевтической эффективности рецепторного антагониста IL-1 при экспериментальном ишемическом инсульте	25
1.4.1. Материалы и методы	25
1.4.2. Результаты и обсуждение	26
Список литературы	28

Глава 2. Свободнорадикальные нарушения биоэнергетических процессов в нервной ткани в условиях острого нарушения мозгового кровообращения. Антиоксидантные механизмы нейропротективного действия препарата «Ангиолин»	31
2.1. Изучение антиоксидантной активности «Ангиолина» на модели экспериментального ОНМК	33
2.2. Метаболитотропная активность «Ангиолина» при экспериментальном ОНМК.....	39
2.3. Исследование ноотропной активности «Ангиолина»	42
Заключение.....	45
Список литературы	47
Глава 3. Современные аспекты нейропротекции. Роль белков семейства HSP в реализации нейропротективного действия	52
Список литературы	71
Глава 4. Тестирование антиоксидантной активности лекарственных препаратов различного фармакологического действия	73
Введение	73
4.1. Разработка водно-липидной кинетической модели для тестирования биоантиоксидантов	74
4.1.1. Материал и методы	75
4.1.2. Результаты и обсуждение	80
4.2. Исследование антиоксидантной активности лекарственных препаратов	93
Заключение.....	125
Список литературы	126

Глава 5. Тестирование антиоксидантной активности новых производных салициловой кислоты	128
5.1. Материал и методы	129
5.2. Результаты и обсуждение	131
Заключение.....	140
Список литературы	140
Глава 6. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний...	142
6.1. Фармакологическая защита организма от кислородной недостаточности	143
6.2. Изучение антигипоксических свойств металлокомплексных соединений производных 1-алкенилимидазола	153
Заключение.....	167
Список литературы	169
Глава 7. Основные факторы и пути улучшения приверженности пациентов к гиполипидемической терапии	174
Введение	174
7.1. Анализ факторов низкой приверженности к ГЛТ	176
7.1.1. Цель исследования	176
7.1.2. Материал и методы	176
7.1.3. Результаты и обсуждение	178

7.2. Мероприятия, способствующие повышению приверженности к ГЛТ.....	182
7.2.1. Выбор препарата с наилучшим профилем безопасности	183
7.2.2. Использование фиксированных комбинаций (ФК)...	184
7.2.3. Упрощение схемы приёма	185
7.2.4. Большие упаковки	186
7.2.5. Технические методы напоминания о приёме лекарственных препаратов	186
7.2.6. Прямые напоминания	187
Заключение	187
Список литературы	188
Сведения об авторах.....	192

ПРЕДИСЛОВИЕ

Выходящая в свет коллективная монография «Фармакология» представляет собой сборник научных работ 16 авторов из различных научных центров России и Украины.

Большинство представленных в монографии исследований посвящено фармакологической коррекции патологии обмена, так или иначе связанной с кислородом и его биохимическими соединениями. Однако главное, что объединяет все главы монографии, — это высокий профессионализм авторов, чрезвычайная глубина и мощная доказательная база проведённых исследований.

Чтение книги ясно и однозначно показывает, что фармакология из эмпирического искусства составления лекарств превратилась в точную науку об управлении физиологическими функциями организма с помощью химико-фармакологических агентов.

Поразительно, насколько расширилось понимание биохимических процессов, протекающих в организме человека, как в нормальных условиях существования, так и при патологии, и как возросли возможности экзогенного регулирования этими процессами с помощью лекарственных средств. Поистине, нет предела научному познанию мира, в частности, такого неисчерпаемого и загадочного объекта, как человеческий организм.

В свете сказанного заслуживает пристального внимания серия экспериментальных исследований украинских учёных, посвящённая фармакологической коррекции патологических биохимических процессов, протекающих в ткани головного мозга при ишемическом инсульте.

Так, в главе 1, принадлежащей перу доктора мед. наук профессора Э.В. Супрун (г. Харьков) с соавторами (среди которых — д-р мед. наук профессор Л.А. Громов, г. Киев, и д-р фарм. наук профессор А.Ф. Пиминов, г. Харьков), в патогенезе инфаркта мозга рассмотрена роль цитокинов — необходимых трансмиттеров межклеточного взаимодействия, как в норме, так и при патологии. Авторы отмечают, что ишемическое повреждение нейронов — это сложный биохимический процесс, сопровождающийся формированием митохондриальной дисфункции и энергетического дефицита, развитием глутамат-кальциевого каскада и дестабилизацией клеточных мембран. Одним из механизмов повреждения и гибели нейронов является свободнорадикальный. Особое значение среди механизмов повреждения ткани мозга имеют резкий подъем уровней провоспалительных цитокинов.

В условиях эксперимента проведено изучение активности системы оксида азота и обусловленных им звеньев патогенеза ишемического инсульта на фоне коррекции рецепторным антагонистом IL-1. Применение указанного препарата стабилизирует формирование митохондриальной дисфункции, что обеспечивает нейропротективный эффект, позволяя ограничить активность свободно-радикальных реакций, оптимизируя энергетический и углеводный метаболизм и экспрессию апоптотических генов раннего реагирования, что снижает выраженность локального воспаления и постинсультные нейрональные потери.

Перекликаются с затронутой темой две работы, выполненные под руководством доктора биол. наук И.Ф. Беленичева (г. Запорожье). В первой из них (глава 2) коллектив авторов (в их числе доктора фарм. наук Л.И. Кучеренко и И.А. Мазур) изучил нейропротективное действие нового препарата ангиолин, обусловленное его антиоксидантной активностью.

Исходя из того, что патогенетическая терапия ишемического инсульта, направлена на восстановление нарушенного кровотока, прерывание быстрых механизмов глутаматной эксайтотоксичности и подавление явлений отсроченного локального воспаления, целесообразным является использование препаратов, прерывающих каскад свободно-радикальных реакций. Именно этим свойством антиоксиданта обладает ангиолин, причём по силе указанного действия он превосходит все известные и широко применяемые препараты этой группы. Кроме того, ангиолину присущ наиболее выраженный антиамнестический эффект, оказывающий максимальное действие на память и обучаемость экспериментальных животных.

Полученные данные по исследованию нейропротективного действия нового препарата ангиолин указывают на актуальность дальнейшего изучения этого соединения на других моделях патологических процессов, которые сопровождаются проявлениями гипоксии.

В главе 3 доктор биол. наук И.Ф. Беленичев и кандидат мед. наук А.В. Демченко (г. Запорожье) приводят результаты экспериментальных исследований, в которых показаны и обоснованы нейропротективные способности новых перспективных препаратов тиоцетам и цереброкурин.

Авторы отмечают, что клетки головного мозга являются наименее устойчивыми к субстратно-кислородной недостаточности. При этом последствия циркуляторной ишемии мозга, глубина её повреждающего действия зависит от степени тяжести и длительности снижения церебральной гемодинамики. В основе формирования

очагового некроза на фоне ишемии лежат реакции глутамат-кальциевого каскада, разворачивающиеся в первые минуты и часы после сосудистого инцидента.

Неконтролируемая продукция активных форм кислорода биоэнергетическими и нейрохимическими системами нейрона и дальнейшее развитие оксидативного стресса, являющегося важным звеном повреждающего действия глутамат-кальциевого каскада, вызывает цепь необратимых нарушений в нейроиммуноэндокринных взаимодействиях, метаболизме и структуре ишемизированного мозга.

Важный практический вывод, к которому приходят авторы, состоит в том, что каждый этап ишемического каскада является потенциальной мишенью фармакологической коррекции, и чем на более раннем этапе прерывается каскад, тем более эффективна терапия. Одним из перспективных направлений церебропротекции является применение ноотропов, а также нейропептидная и антиоксидантная терапия.

В настоящее время развитие многих патологий связывают с активацией перекисного окисления липидов биомембран, преобладающей к увеличению концентрации пероксидов, меняющих физические и биологические свойства мембран. Поэтому терапию многих патологий связывают с применением антиоксидантов. При этом актуальной остается проблема предварительного тестирования антиоксидантной активности этих препаратов.

Указанной проблеме посвящена глава 4, написанная кандидатом хим. наук М.Г. Перевозкиной (г. Тюмень). Серьёзное исследование, аргументированное математическими методами, имело целью разработку кинетического способа тестирования антиоксидантной активности различных классов органических соединений в условиях, приближенных к биологическим средам.

На основе полученных результатов предложена новая кинетическая модель для тестирования биоантиоксидантов. Впервые исследована антиоксидантная активность ряда лекарственных препаратов, независимо от спектра их фармакологического действия, выведен ряд увеличения антиоксидантной активности лекарственных препаратов.

Важно отметить, что разработанный способ тестирования биоантиоксидантов внедрен в НИИ клинической и профилактической кардиологии СО РАМН.

В главе 5 тот же автор приводит итоги работы, проведённой совместно с кандидатом хим. наук И.Ф. Русиной, по тестированию антиоксидантных свойств новых производных салициловой кислоты.

Подробно рассмотрен биохимический механизм антиоксидантной активности изученных соединений.

Полученные результаты могут служить методологической основой для оценки комплексного действия антиоксидантов, перспективных для стабилизации окисления пищевых и биологически активных липидов, лекарственных препаратов, косметических средств.

Продолжает тему, связанную с патологией окислительных процессов в организме, глава 6, где рассмотрены вопросы фармакологической коррекции гипоксических состояний. Известно, что гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий тяжесть течения многих заболеваний и синдромов. Адекватное повышение резистентности организма к гипоксическим состояниям возможно с помощью специализированных фармакологических средств защиты — антигипоксантов. Поэтому поиск новых высокоэффективных соединений, быстро и адекватно повышающих продолжительность жизни и выживаемость в условиях острой гипоксии, по-прежнему остается актуальным.

Кандидаты биологических наук из Брянска С.Е. Егорова, И.В. Ильина и Е.В. Удовенко в эксперименте впервые изучили пять новых металлокомплексных соединений, производных 1-алкенилимидазола. Авторы показали фармакологическую эффективность этих препаратов в качестве антигипоксантов и обнаружили явление дозозависимости конечного антигипоксического эффекта.

На первый взгляд, несколько особняком от остальных выглядит глава 7 (автор — кандидат фарм. наук из Нижнего Новгорода М.А. Мищенко). В ней обсуждается один из аспектов важнейшей медико-социальной проблемы современности — профилактики сердечнососудистых заболеваний.

Автор констатирует, что указанная патология, основным патогенетическим механизмом которой выступает атеросклероз, является главной причиной смертности населения России, уровень которой существенно выше такового в западноевропейских странах. В связи с этим высказывается мысль о важности длительной гиполипидемической терапии (ГЛТ) для предупреждения развития атеросклероза, которая весьма распространена в настоящее время за рубежом. Одной из основных задач по улучшению ГЛТ является преодоление низкой приверженности больных к данному профилактическому лечению.

Автором проведено социологическое исследование на базе 30 аптечных организаций города Нижнего Новгорода и области.

Установлено, что большинство респондентов (74,4 %) не нуждаются в проведении ГЛТ. Среди причин отказа в приёме холестерин-снижающих препаратов преобладают их высокая стоимость, отсутствие ощутимого эффекта, боязнь побочных эффектов.

Автор приводит план конкретных мероприятий, направленных на повышение приверженности к ГЛТ, вполне доступный для практического применения. Содержательная работа, имеющая большое значение для практикующих врачей-терапевтов.

Подводя итог краткой презентации монографии «Фармакология», можно с уверенностью сказать, что коллективный труд многих авторов не пропал даром — книга получилась! Примечательно, что 4 исследования из 7 представленных к публикации являются экспериментальными. В наше трудное время проведение подобного рода работ, требующих больших материальных затрат и высокого уровня организации, заслуживает глубокого уважения и всяческого одобрения.

Авторский коллектив надеется, что материалы, изложенные в монографии, найдут своих читателей и окажутся полезными в их профессиональной деятельности.

Волков Владимир Петрович

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Беленичев Игорь Федорович — д-р биол. наук, заведующий кафедрой, кафедра фармакологии и медицинской рецептуры Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина;

Бут Наталья Александровна — зам. глав. врача, КУ «Днепропетровская ГКБ № 4», г. Днепропетровск, Украина;

Бухтиярова Нина Викторовна — канд. мед. наук, доцент кафедры, кафедра фармакологии и медицинской рецептуры Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина;

Горбачева Светлана Васильевна — канд. биол. наук, доцент, кафедра биохимии и лабораторной диагностики Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина;

Громов Леонид Александрович — д-р мед. наук, проф., зав. лаб. нейротропных препаратов Института фармакологии и токсикологии АМН Украины, г. Киев, Украина;

Демченко Алина Викторовна — канд. мед. наук, ассистент кафедры, Кафедра семейной медицины и терапии ФПО Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина;

Егорова Светлана Евгеньевна — канд. биол. наук, доцент кафедры социальной психологии и коррекционной педагогики, филиал НОУ ВПО «Московский психолого-социальный университет» в г. Брянске;

Ильина Ирина Васильевна — канд. биол. наук, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и химия, ФГБОУ ВПО «Брянский государственный технический университет», г. Брянск;

Кучеренко Людмила Ивановна — д-р фармац. наук, заведующая кафедрой, Кафедра фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина;

Мазур Иван Антонович — д-р фармац. наук, президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина;

Мищенко Максим Алексеевич — канд. фармац. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Нижний Новгород;

Перевозкина Маргарита Геннадьевна — канд. хим. наук, старший преподаватель, Государственный аграрный университет Северного Зауралья, г. Тюмень;

Пиминов Александр Фомич — д-р фарм. наук, проф. Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, директор ИПКСФ, г. Харьков, Украина;

Супрун Алексей Сергеевич — ст. лаборант, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина;

Супрун Элина Владиславовна — д-р мед. наук, профессор Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета (ИПКСФ НФаУ), г. Харьков, Украина;

Удовенко Елена Васильевна — канд. биол. наук, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и химия, ФГБОУ ВПО «Брянский государственный технический университет», г. Брянск.

Монография

ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией кандидата медицинских наук В.П. Волкова

Подписано в печать 20.10.13. Формат бумаги 60x84/16.
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 12,125. Тираж 550 экз.

Издательство «СибАК»
630075, г. Новосибирск, Залесского 5/1, оф. 605
E-mail: mail@sibac.info

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного
оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3