

мости от дозы и времени регистрации ослаблял неврологический дефицит и улучшал ориентировочно-исследовательское поведение и двигательную активность в открытом поле у крыс с ИПГ. Соединение обладало способностью улучшать память у крыс с ИПГ. Так, если при воспроизведении УРПИ на 14-й день после обучения количество крыс с ИПГ не зашедших в темную камеру составляло 0 %, то на фоне ГК-2h в дозе 0,1 мг/кг — 40 %, а в дозе 1,0 мг/кг — около 90 %.

Выводы. Проведенные исследования показали, что димерный дипептидный миметик фактора роста нервов вещество под шифром ГК-2h, при внутрибрюшинном введении животным в дозах 1,0 и 0,1 мг/кг значительно снижает выраженность постинсультных нарушений на модели геморрагического инсульта, улучшая показатели неврологического статуса, ориентировочно-исследовательского поведения, нарушенную память, снижая гибель крыс с ИПГ.

Эндотелиотропные эффекты комбинации небиволола с резвератролом в эксперименте

В. И. Кочкаров, В. А. Петренко,
А. В. Скорынин, С. В. Буравлева

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

Цель работы заключалась в исследовании эндотелиотропных эффектов комбинации небиволола с резвератролом.

Методы. Опыты проводились на белых крысах самцах линии Wistar массой 200–250, $n = 10$. Для моделирования эндотелиальной дисфункции использовали N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводили внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут. На фоне моделирования патологии вводили внутрибрюшинно небиволол и резвератрол. Через 7 сут от начала эксперимента под наркозом (этаминал-натрия 50 мг/кг) посредством катетера в сонной артерии регистрировали гемодинамические показатели систолическое (САД), диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Показатели гемодинамики измеряли непрерывно посредством датчика TSD 104 А и компьютерной программы «Віорас». Проводились функциональные пробы: эндотелий зависимая вазодилатация-внутривенное введение ацетилхолина в дозе 40 мкг/кг, эндотелий независимая вазодилатация — внутривенное введение нитроглицерид натрия в дозе 30 мкг/кг. Затем рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД), являющийся отношением площади над трендом эндотелий независимой вазодилатации к площади над трендом эндотелий зависимой вазодилатации.

Результаты. Как показали результаты функциональных проб КЭД у животных с патологией составил $5,4 \pm 0,6$, а в группе интактных животных $1,1 \pm 0,1$. В группах животных, где на фоне моделирования патологии проводилась фармакологическая коррекция монотерапией небивололом КЭД соответственно составил $1,7 \pm 0,2$, что ниже, чем у животных с патологией, но в то же время не достигает уровня интактных животных. Напротив, сочетанное применение небиволола с резвератролом при данной патологии обнаружило большее снижение КЭД в сравнении с соответствующей монотерапией. Значение КЭД составило $1,3 \pm 0,2$, что в большей степени приближено к уровню интактных животных.

Выводы. Комбинированное применение небиволола с резвератролом выявило более выраженные эндотелиопротективные эффекты в сравнении с монотерапией в эксперименте на крысах. Данный эффект обусловлен действием данных препаратов на различные патогенетические звенья эндотелиальной дисфункции. В частности резвератрол активирует фермент эндотелиальную NO-синтазу и проявляет значительные антиоксидантные действие предотвращающим окислительный стресс при дефиците оксида азота. В свою очередь небиволол на фоне стимуляции синтеза оксида азота предотвращает гиперактивацию симпатoadренальной системы.

Тканевая биодоступность нового селективного ингибитора Hsp91 киназы — АН-02 у мышей

О. Ю. Кравцова, Е. И. Скрабелинская, Д. Н. Казюлькин
ООО «Лаборатория Биоскрининга», Москва

Цель. Исследование тканевой биодоступности нового селективного ингибитора Hsp91 киназы — АН-02, действие которого приводит к блоку митоза и последующей индукции апоптоза раковых клеток *in vitro* и *in vivo*.

Методы. Изучение тканевой биодоступности АН-02 (плазма крови, мозг, легкие, печень, почки, поджелудочная железа) проводили на 24 мышях самцах линии SHK. АН-02 вводили животным внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг. Пробы органов и тканей отбирали в дискретные интервалы времени: до введения — 0 ч и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6 и 8 ч после введения. Также изучали проницаемость АН-02 в опухолевую ткань из системного кровотока на 6 мышях BDF1, которым предварительно была инокулирована меланомы В16 (18-й день после перевивки). Пробы крови и опухолевой ткани забирали до и через 5 ч после внутрибрюшинного введения АН-02 в дозе 50 мг/кг. Плазму крови отделяли центрифугированием при 3000 об/мин и 40 °С в течение 15 мин. Пробы тканей предварительно гомогенизировали. Для подготовки проб для анализа использовали осаждение белков ацетонитрилом. Количественное определение АН-02 в биологическом материале проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии на системе Agilent 1200 (США), совмещенной с трехкратным масс-спектрометром API 3200 QTrap (Applied Biosystems/MDS SCIEX, США). Детектирование осуществляли методом ионизации электроспрей в режиме положительного MRM (Multiple Reaction Monitoring). На основании полученных данных для АН-02 концентрация — время непараметрическим методом интегральных статистических моментов рассчитывали фармакокинетические параметры $[AUC_{0 \rightarrow T} C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, K_{el}]$, а также коэффициент тканевого распределения (тканевую биодоступность) — K_{tr} ($K_{tr} = AUC_{ткань} / AUC_{плазма}$, $C_{max\ ткань} / C_{max\ плазма}$), где AUC — площадь под фармакокинетической кривой, нг/(мл · ч); C_{max} — максимальная концентрация, нг/мл).

Результаты. АН-02 при введении внутрь интенсивно распределяется в сильно васкуляризованных тканях органов мышей — легких ($K_{tr} = 28,8$), печени ($K_{tr} = 23,1$) и почках ($K_{tr} = 11,7$). В то же время его содержание в умеренно васкуляризированной опухолевой ткани также достаточно велико — $K_{tr} = 6,2$. В мозг, через гематоэнцефалический барьер, АН-02 проникает умеренно ($K_{tr} = 0,8$).

Выводы. Соединение АН-02 после введения внутрь мышам преимущественно распределяется в легкие, печень и почки. Достаточно высокая проницаемость АН-02 в ткани опухоли может способствовать более эффективному воздействию на раковые клетки как первичного новообразования, так и метастазов.

Персонализированный подход к терапии стрептококковых тонзиллитов

И. Э. Кравченко¹, С. Ю. Гармонов²,
Р. Г. Зарипова¹, В. Х. Фазылов¹

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань

Цель. Персонализация лечения больных стрептококковыми тонзиллитами на основе изучения состояния метаболических ферментных систем ацетилирования и микросомального окисления и оценки влияния препарата пиримидинового ряда «ксимедон» на их активность.

Методы. Обследованы 85 больных тонзиллитом, обусловленным *Streptococcus pyogenes*, и 110 здоровых лиц. Обследование проводилось в 1–4-й дни болезни (острый период) и на 7–10-й дни (ранняя реконвалесценция). Фенотипы ацетилирования (ФА) и окисления (ФО) определялись путем измерения фармакокинетических параметров экскреции тест-маркеров с мочой и со слюной пациентов методами спектрофотометрии и жидкостной хромато-