

КЛЮЧОВІ СЛОВА: штам *Pseudomonas aeruginosa* № 66-16, біологічні властивості, живильні середовища

BIOLOGICAL PROPERTIES OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* GROWN IN DIFFERENT ARTIFICIAL NUTRITIONAL MEDIA

N.I. Gorodnytska, A.V. Martynov, T.P. Osolodchenko

I.I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv

SUMMARY

In this article the results of study of biological properties of *Pseudomonas aeruginosa* № 66-16 vaccine strains, that was cultivated in different artificial nutritional media were presented. It was shown, that mediums from industrial waste don't differ from standart ones by *Pseudomonas aeruginosa* strains properties, that cultivated on.

KEY WORDS: *Pseudomonas aeruginosa* № 66-16, biological properties, nutritional media

УДК: 615.015:547.581.2

НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАТРИЕВОЙ СОЛИ 5-N, N-ДИЭТИЛСУЛЬФАМОИЛ-3-МЕТОКСИФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Л.В. Григорьева

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Изучено нейролептическое действие и острая токсичность натриевой соли 5-N, N-диэтилсульфамойл-3-метоксифенилантраниловой кислоты (условное название метсульфенилат) в опытах на крысах линии Вистар и белых беспородных мышах. Установлено, что метсульфенилат влияет на спонтанную, вертикальную и горизонтальную двигательную активность, ориентировочную реакцию, оказывает миорелаксирующее действие, нарушает координацию движений, потенцирует действие наркотических веществ, уменьшает фенаминовую стереотипию, проявляет каталептогенное действие, вызывает увеличение латентного периода наступления условного оборонительного рефлекса избегания, а также повышает порог эмоциональных реакций у лабораторных животных. Острая токсичность метсульфенилата оказалась в 2,3 раза меньше, чем у аминазина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метсульфенилат, спонтанная, вертикальная и горизонтальная двигательная активность, ориентировочная реакция, координация движений, фенаминовая стереотипия, миорелаксирующее и каталептогенное действие, условные рефлексы, эмоциональные реакции, аминазин, барбитал-натрий, этаминал-натрий, гексобарбитал, тиопентал-натрий, хлоралгидрат

Синтезированные и внедренные в практику первые психофармакотерапевтические средства – нейролептики до настоящего времени занимают центральное место в современном лечении многих психических заболеваний и в том числе – шизофрении. По данным ВОЗ, шизофрения занимает девятое место по частоте среди причин инвалидности и является одним из самых «дорогих» психических заболеваний, поскольку обычно поражает больных в молодом возрасте, на пике их продуктивной деятельности [9, 12].

Опыт применения классических (типичных) нейролептических препаратов с момента использования хлорпромазина в психиатрической практике насчитывает более чем полувековой период. Нейролептические средства оказывают многогранное действие на организм и в первую очередь – своеобразное

успокаивающее действие, сопровождающееся уменьшением реакций на внешние стимулы, ослаблением психомоторного возбуждения и аффективной напряженности, подавлением чувства страха, ослаблением агрессивности. Другим, не менее важным, эффектом нейролептиков является наличие у них антипсихотической активности, то есть способности подавлять бред, галлюцинации, автоматизм и другие психопатологические синдромы [8, 1].

Указанные основные свойства типичных нейролептических препаратов по современным представлениям обусловлены их общими нейрохимическими механизмами действия, заключающимися в способности избирательно блокировать дофаминовые D₂-рецепторы различных отделов головного мозга [6].

Помимо рассмотренных основных клинических свойств типичные нейролептики в той или иной мере оказывают вегетотропное, гипотермическое, противошоковое, антигистаминное, противорвотное действие, а также обладают способностью потенцировать действие снотворных, наркотиков, анальгетиков, местных анестетиков и ослаблять эффекты психостимулирующих препаратов. Фармакологический спектр классических нейролептиков включает такие свойства, как угнетающее влияние на поведение и условные рефлексы, антагонизм по отношению к эффектам фенамина и апоморфина, способность вызывать каталепсию и ряд других эффектов [8, 12].

Перечисленные варианты активности большинства классических нейролептических препаратов с учетом уже рассмотренных механизмов связан также с их избирательным угнетением хеморецепторных пусковых («триггерных») зон продолговатого мозга, центральной и периферической антиадренергической активностью, а также проявлением противогистаминного и холинолитического действия [8].

Однако, несмотря на продолжительное и достаточно успешное применение традиционных (классических) нейролептиков, обусловленное как показано в том числе широким спектром их действия, данная группа препаратов имеет целый ряд ограничений при использовании, и в первую очередь в связи с частотой и выраженностью побочных эффектов [1, 8].

К нежелательным реакциям, вследствие особенностей психотропного действия указанных нейролептиков относятся – развитие вялости, сонливости, подавленности, плохого настроения, повышение судорожной готовности [1, 8, 13]. Наиболее часто, особенно в пожилом возрасте, развиваются экстрапирамидные расстройства: пароксизмальные дискинезии, акатизия, паркинсонизм, поздние дискинезии. Потенциально опасным является злокачественный нейролептический синдром. Среди эндокринных нарушений следует отметить: ожирение, гипергликемию, нарушение менструального цикла, нарушение потенции, гинекомастию, угнетение иммунных процессов. Влияние типичных нейролептиков на вегетативную функцию обусловлено возникновением нарушений сердечного ритма, артериальной гипотензии и ортостатического коллапса. Холинолитические побочные эффекты проявляются сухостью во рту, запорами, задержкой мочеиспускания, нарушением аккомодации. Несколько реже наблюдаются аллергические реакции, холестатическая желтуха, лейкопе-

ния [8, 9].

В настоящее время выяснено, что развитие превалирующих экстрапирамидных побочных расстройств обусловлено высоким аффинитетом типичных нейролептиков к D₂-дофаминовым рецепторам нигростриальной системы головного мозга [6, 12].

Попытки избежать появления нежелательных побочных эффектов путем использования недостаточно высоких доз препаратов ведут к развитию терапевтической резистентности. Снижает ценность классических нейролептиков при лечении психотических состояний их в том числе малая эффективность в отношении дефицитарных расстройств, возможность развития вторичной фармакогенной негативной симптоматики, что затрудняет реабилитацию пациентов после перенесенного обострения заболевания [2, 7].

Несомненным достижением психофармакологии последнего десятилетия стало появление нового, более эффективного поколения нейролептических (антипсихотических) препаратов, получивших название «атипичные» нейролептики, а также дальнейшее развитие нейрхимического и молекулярного направлений исследований, определивших существенный прогресс в понимании тонких механизмов действия нейролептиков [10].

Среди представителей этой группы психофармакологических средств можно выделить следующие препараты: рисперидон, раклоприд, ремоксиприд, оланзапин, кветиапин и другие. Атипичные нейролептики, обладая мощным антипсихотическим эффектом, в отличие от классических нейролептических средств значительно реже вызывают экстрапирамидные расстройства, оказывают воздействие как на позитивные, так и негативные симптомы при хронических психозах, эффективны при резистентных к традиционным нейролептикам состояниях [2, 7].

Фармакологический профиль атипичных нейролептиков в связи с особенностями их влияния на нейромедиаторные системы мозга также отличается от классических нейролептиков и характеризуется избирательностью действия по отношению к мезалимбической и межкортикальной дофаминергическим системам мозга. [17, 18].

С учетом современных научных данных характерными нейрхимическими свойствами нейролептиков нового поколения (атипичных) является их способность блокировать одновременно D₂-дофаминовые и 5-HT_{2A}-серотониновые рецепторы [4, 16]. При этом установлено, что сбалансированный центральный антагонизм атипичных нейролептиков к серотонину и дофамину снижает

выраженность экстрапирамидных побочных реакций и расширяет терапевтические возможности препаратов [4, 7].

При несомненном превосходстве новых нейролептических средств по многим параметрам терапевтической эффективности, наличию более благоприятного профиля переносимости, накопленные к настоящему времени клинические данные свидетельствуют о проявлении при длительном использовании указанных препаратов следующих достаточно серьезных осложнений: нарушение сердечного ритма, ортостатическая гипотензия, сонливость, утомляемость, нарушение концентрации внимания, аменорея, гинекомастия, приапизм, недержание мочи, увеличение массы тела, формирование хронической гипергликемии и опасность манифестации сахарного диабета [3, 15, 16].

Следовательно, на сегодняшний день по-прежнему до конца нерешенной, а потому – актуальной проблемой современной психофармакологии является поиск новых соединений среди различных классов химических веществ, обладающих высокой нейролептической активностью и не имеющих нежелательных побочных реакций.

На основании проведенного фармакологического скрининга нейротропной активности 5-сульфамойлзамещенных орто-галогенбензойной кислот для дальнейшего изучения специфической активности было отобрано наиболее активное соединение – натриевая соль 5-N, N-диэтилсульфамойл-3-метоксифенилантраниловой кислоты (условное название метсульфенилат).

Целью исследования явилось изучение спектра нейролептической активности натриевой соли 5-N, N-диэтилсульфамойл-3-метоксифенилантраниловой кислоты (метсульфенилата), синтезированного на кафедре аналитической химии Национального фармацевтического университета.

Работа выполнена в рамках научной программы научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета по проблеме «Создание новых лекарственных препаратов» (№ государственной регистрации 0198U007008).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение механизма нейролептического действия отобранной субстанции – натриевой соли 5-N, N-диэтилсульфамойл-3-метоксифенилантраниловой кислоты (метсульфенилат) проведено в соответствии с методическими рекомендациями фармакологического комитета МЗ Украины. Спонтанную двигательную активность оценивали в актометре через 30, 60, 120 и 240 минут после

внутрижелудочного введения метсульфенилата, который растворяли в дистиллированной воде с добавлением твин-80. Опыты выполнены на беспородных белых мышах обоего пола массой 17-22 г [14].

Для оценки ориентировочной реакции, вертикальной и горизонтальной двигательной активности использовали методику открытого поля. Опыты поведены на беспородных мышах обоего пола массой 17-24 г. Ориентировочную реакцию оценивали по числу заглядываний мышей в норку, которые регистрировали в течение 5 минут через 30, 60 и 240 минут после внутрибрюшинного введения метсульфенилата. Вертикальную двигательную активность оценивали по количеству вставаний мышей за 5 минут, а горизонтальную двигательную активность оценивали по количеству перемещений за 5 минут через 30, 60, 120 и 240 минут после введения метсульфенилата [5].

Влияние метсульфенилата на длительность сна вызванного действием таких наркотических веществ как этаминал натрий (30 мг/кг), гексобарбитал (40 мг/кг), хлоралгидрат (165 мг/кг), барбитал-натрий (250 мг/кг), тиопентал-натрий (15 мг/кг) исследовали в опытах на крысах линии Вистар массой 170-210 г. Определяли процент уснувших крыс и длительность сохранения бокового положения (в минутах) после внутрибрюшинного введения исследуемых веществ.

Действие метсульфенилата на физическую работоспособность и двигательную активность в неадекватной ситуации исследовали на беспородных мышах массой 18-21 г с помощью теста принудительного плавания. Плавательный бассейн имел следующие размеры: длина 50 см, ширина 30 см, высота 25 см, глубина резервуара 18 см. Температура воды в бассейне поддерживалась, на постоянном уровне в пределах 20°C. Метсульфенилат вводили мышам внутрибрюшинно, а спустя 30 минут помещали их в плавательный бассейн. Мышь считали обессиленной при погружении под воду более чем на 7 секунд. Регистрировали время плавания мышей в бассейне [14].

Тест гиперактивности (фенаминовая стереотипия), вызванной фенамином проводили на белых крысах-самцах массой 160-180 г. Контрольным животным вводили дистиллированную воду. Животным опытных групп внутрибрюшинно вводили метсульфенилат в дозе 6,2 мг/кг, а спустя 30 минут под кожу вводили фенамин в дозе 10 мг/кг. Через 15 минут крыс помещали в камеру многоканального регистратора двигательной активности. Регистрацию проводили в течение 10

минут с интервалами в 30 минут на протяжении 2 часов [11].

Изучение каталептогенного действия метсульфенилата проведено на беспородных белых мышах обоего пола массой 17-21 г и белых крысах линии Вистар массой 180-220 г. Метсульфенилат вводили внутривентриально в дозе 6,2 мг/кг. В опытах на крысах каталепсию определяли по позе «мостик», а в опытах на мышах – по позе «стойка» Критерием наличия каталепсии считали сохранение данной позы не менее 2 минут. Наличие каталепсии исследовали через 1, 2 и 3 часа после введения метсульфенилата [14].

При оценке миорелаксирующего действия метсульфенилата и влияния его на координацию движений мышей помещали на цилиндрический барабан, скорость вращения 6 об/мин, экспозиция 2 минуты. Миорелаксирующее действие исследовали через 30, 60, 120 и 240 минут после внутрижелудочного введения метсульфенилата. Опыты проведены на белых мышах обоего пола массой 17-22 г. Миорелаксирующее действие определяли, по способности мышей держаться, на сетчатой поверхности вращающегося цилиндрического барабана [14].

Влияние метсульфенилата на элементарные условные рефлексы изучали на белых крысах-самках массой 200-230 г. Метсульфенилат вводили внутривентриально, контрольным крысам вводили соответствующий объем дистиллированной воды в течение 4 дней за 30 минут до помещения животных в установку. В первый день опыта все крысы, заходившие в темную камеру, получали стимулы электрическим током. В последующие дни регистрировали только среднее время пребывания животных в затемненной камере [5].

Для воспроизведения условно-оборонительного рефлекса была использована методика «вертикального стержня». Опыты были проведены на белых крысах линии Вистар массой 210-230 г. Метсульфенилат вводили внутривентриально. Сущность метода заключается в том, что крысы, стремясь избежать болевого раздражения от электрического тока, взбираются на вертикальный стержень. Условным сигналом является звук, а через 5 секунд к нему присоединяется электрическое раздражение пола, которое длится 5 секунд. Крысы быстро усваивали безусловную реакцию бегства, а затем у них вырабатывался условно-оборонительный рефлекс, получивший название «условного оборонительного избегания». Для проведения исследований были отобраны крысы с прочным коротколатентным условным рефлексом.

Изучение влияния метсульфенилата на

порог эмоциональных реакций проведено на белых крысах линии Вистар массой 125-150 г по методике измерения порогов эмоционального реагирования при электроболовом раздражении. Для раздражения животных использовали малый электрический ток (прямоугольные стимулы 0,5 м/с, 20 Гц, 60В). Исследуемые препараты вводили внутривентриально за 30 минут до электрической стимуляции [14]. В качестве препарата сравнения был взят аминазин.

Оценку острой токсичности метсульфенилата проводили на мышах, гибель которых регистрировали через каждые 24 часа. Наблюдение за животными проводили в течение 14 дней. ЛД₅₀ рассчитывали по методу Кёрбера [14] Метсульфенилат вводили в дозе 0,02 ЛД₅₀.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационных рядов. Определяли среднее значение (M) и ошибку среднего (m), достоверность оценивали по критерию Стьюдента-Фишера ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования влияния метсульфенилата на спонтанную, ориентировочную, вертикальную и горизонтальную двигательную активность (табл. 1) показывают, что метсульфенилат через 30 минут после внутрижелудочного введения в дозе 6,2 мг/кг вызывает достоверное уменьшение спонтанной двигательной активности у мышей в среднем на 35,2% ($p < 0,05$). Через 60 минут спонтанная двигательная активность уменьшилась на 43,8%, через 120 минут – на 37,7% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Спустя 240 минут наблюдалось постепенное восстановление спонтанной двигательной активности у мышей до исходных величин.

Аминазин через 30 минут вызывает уменьшение спонтанной двигательной активности на 28,3% ($p < 0,05$), спустя 60 минут – на 36,8% ($p < 0,05$), а через 120 минут – на 22,4% ($p < 0,05$) однако по действию уступает метсульфенилату.

Нейролептические свойства метсульфенилата нашли подтверждение и в опытах с изучением его влияния на ориентировочные реакции мышей (табл. 1). Так, спустя 30 минут после введения метсульфенилата число заглядываний в норку уменьшилось на 27,6% ($p < 0,05$). Наиболее выраженное угнетение ориентировочной реакции наблюдали через 60 минут после введения метсульфенилата, при этом количество заглядываний мышей в норку снизилось на 52,6% ($p < 0,05$). Через 120 и 240 минут наблюдали восста-

новление ориентировочной реакции.

Метсульфенилат вызывает уменьшение вертикальной двигательной активности у животных (табл. 1). Так, спустя 30 минут после его введения, количество вставаний мышей за 5 минут уменьшилось на 44,1% ($p < 0,05$), через 60 минут – на 35,3% ($p < 0,05$). Через 120 и 240 минут вертикальная двигательная активность постепенно восстанавливалась до исходных величин.

Результаты влияния метсульфенилата на горизонтальную двигательную активность (табл. 1) показали, что метсульфенилат вызывает уменьшение количества перемещений мышей за 5 минут. Так, через 30 минут после введения метсульфенилата число горизонтальных перемещений уменьшилось на 27,6% ($p < 0,05$). Максимальный эффект

наблюдали через 60 минут, когда горизонтальная двигательная активность мышей уменьшилась на 38,9% ($p < 0,05$). Аминазин через 30 минут у мышей вызывает уменьшение горизонтальной двигательной активности на 20,3% ($p < 0,05$), спустя 60 минут – на 27,8% ($p < 0,05$), а через 120 минут – на 24,2% ($p < 0,05$), однако по активности уступает метсульфенилату.

В тесте влияния метсульфенилата на работоспособность мышей при принудительном плавании в бассейне (табл. 2) установлено, что метсульфенилат оказывает седативное действие, вызывает уменьшение продолжительности плавания мышей на 54,4% ($p < 0,05$) и по нейролептической активности превосходит аминазин на 20,3% ($p < 0,05$).

Таблица 1

Влияние метсульфенилата на спонтанную, ориентировочную, вертикальную и горизонтальную двигательную активность белых мышей

Препараты, доза, мг/кг	Время, мин	Спонтанная двигательная активность		Ориентировочная двигательная активность		Вертикальная двигательная активность		Горизонтальная двигательная активность	
		М±m, мин	В % к контролю	М±m, Мин	В % к контролю	М±m, мин	В % к контролю	М±m, мин	В % к контролю
Контроль	30	176,2±6,3	100	15,2±1,3	100	18,6±1,7	100	77,9±2,1	100
Метсульфенилат 6,2	30	114,1±3,9*	64,8	9,3±0,8*	61,2	12,4±1,9*	66,7	56,4±1,7*	72,4
Аминазин 5,0	30	126,3±2,4*	71,7	10,4±0,6*	68,4	13,5±1,7*	72,6	62,1±2,4*	79,7
Контроль	60	180,4±4,9	100	15,2±1,3	100	16,7±1,5	100	75,9±2,4	100
Метсульфенилат 6,2	60	101,4±5,1*	56,2	7,2±0,8*	47,4	9,8±1,3*	58,7	46,4±1,8*	61,1
Аминазин 5,0	60	120,1±4,6*	66,6	9,6±0,6*	63,2	11,9±1,8*	71,3	54,8±2,3*	72,2
Контроль	120	174,6±4,5	100	16,5±1,3	100	15,8±1,9	100	74,8±2,5	100
Метсульфенилат 6,2	120	108,7±5,1*	62,3	10,9±1,3*	66,1	11,7±1,7*	74,0	51,2±2,6*	68,5
Аминазин 5,0	120	129,9±6,2*	74,4	12,8±1,6*	77,6	12,7±1,9*	80,4	56,7±3,1*	75,8
Контроль	240	180,5±5,2	100	15,2±1,1	100	14,8±1,9	100	72,4±1,9	100
Метсульфенилат 6,2	240	135,9±6,3*	75,3	12,3±1,3*	80,9	12,4±1,6*	83,9	62,9±3,1*	86,8
Аминазин 5,0	240	154,3±4,8*	85,5	13,1±1,6*	86,2	12,9±1,7*	87,2	64,3±2,8*	88,8

* - достоверность разницы с контролем ($p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние метсульфенилата на работоспособность белых мышей

Доза, мг/кг	Длительность плавания в минутах			
	М±m, мин	T	p	В % к контролю
Контроль	41,4±3,9	-	-	100
Метсульфенилат 6,2	18,9±3,3	2,38	0,02	45,6
Аминазин 5,0	27,3±2,4	2,46	0,04	65,9

Таким образом, в тесте принудительного плавания метсульфенилат вызывает достоверное укорочивание времени плавания у мышей.

Потенцирование действия наркотических веществ свойственно многим нейролептикам. В исследованной дозе 6,2 мг/кг метсульфенилат увеличивал продолжительность действия наркотических веществ (табл. 3).

Так, метсульфенилат в дозе 6,2 мг/кг уве-

личивает продолжительность этаминал-натриевого сна на 117% ($p < 0,05$) гексобарбиталового – соответственно на 52,2% ($p < 0,05$), хлоралгидратного – на 50,9% ($p < 0,05$), барбитал-натриевого – на 63,1% ($p < 0,05$), тиопентал-натриевого – на 131,3% ($p < 0,05$).

Из сопоставительного анализа экспериментальных данных следует, что метсульфенилат оказывает достоверное потенцирующее действие наркотического эффекта тиопентал-натрия и этаминал-натрия.

Для суждения о продолжительности взаимодействия метсульфенилата с тиопентал-натрием, его вводили через 15-30-60 и 120 минут после введения метсульфенилата (табл. 4).

Таблица 3

Влияние метсульфенилата на продолжительность действия наркотических веществ

Препараты, доза	Серия опытов	Средняя продолжительность наркоза, минут	
		М±m, мин	В % к контролю
Этаминал-натрий (30 мг/кг)	Контроль	92,4±4,9	100
Метсульфенилат (6,2 мг/кг) + этаминал-натрий (30 мг/кг)	Опыт	200,6±4,9*	217,0
Гексобарбитал (40 мг/кг)	Контроль	48,3±2,1	100
Метсульфенилат (6,2 мг/кг) + гексобарбитал (40 мг/кг)	Опыт	73,5±1,7*	152,2
Хлоралгидрат (165 мг/кг)	Контроль	56,0±1,7	100
Метсульфенилат (6,2 мг/кг) + хлоралгидрат (165 мг/кг)	Опыт	84,5±2,4*	150,9
Барбитал-натрий (250 мг/кг)	Контроль	60,4±2,9	100
Метсульфенилат (6,2 мг/кг) + барбитал-натрий (250 мг/кг)	Опыт	98,5±4,8*	163,1
Тиопентал натрий (15 мг/кг)	Контроль	5,1±0,9	100
Метсульфенилат (6,2 мг/кг) + тиопентал-натрий (15 мг/кг)	Опыт	11,8±0,4*	231,3

* - достоверность разницы с контролем (p<0,05)

Таблица 4

Влияние метсульфенилата в дозе 6,2 мг/кг на наркотический эффект тиопентал-натрия

Интервал времени между введением препаратов, минуты	Продолжительность наркоза (минуты)		
	М±m, мин	p	В % к контролю
Контроль	5,0±0,3	-	100
15	8,9±0,4	0,05	178,0
30	11,8±0,9	0,001	236,0
60	10,2±0,8	0,005	204,0
120	9,4±1,1	0,05	188,0
180	7,0±0,6	0,05	140,0

Установлено, что метсульфенилат оказывает максимальный потенцирующий эффект (136%) наркотического действия тиопентал-натрия, когда интервал времени между введениями составляет 30 минут. При увеличении интервала между введениями до 60-120-180 минут потенцирующий эффект снижался

от 136% до 40% (p<0,05).

В тесте фенаминовой стереотипии предварительное введение метсульфенилата в дозе 6,2 мг/кг привело к достоверному уменьшению (на 42,7%) числа стереотипных движений (табл. 5).

Таблица 5

Влияние метсульфенилата (6,2 мг/кг) и аминазина (5 мг/кг) на двигательную активность после введения фенамина (10 мг/кг) у крыс-самцов

Препараты	Исходная	Двигательная активность после введения фенамина через			
		30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
		М±m, мин	М±m, мин	М±m, мин	М±m, мин
Контроль	140,8±12,3	141,5±12,	138,5±12,	140,0±12,	137,5±14,2
Фенамин	195,5±11,3*	294,4±13,6*	328,5±14,7*	286,0±11,6*	246,5±11,7*
Метсульфенилат	114,6±10,3*	168,7±12,5*	150,8±16,4*	180,0±15,8*	197,5±15,3*
Аминазин	128,5±13,3	194,8±12,9	182,5±17,2	190,0±19,2	217,5±16,4

* - достоверность разницы с контролем (p<0,05).

В соответствии с результатами экспериментальных данных метсульфенилат спустя 30 минут достоверно предупреждал развитие фенаминовой активности на 42,7% (p<0,05), а препарат сравнения аминазин – на 33,9% (p<0,05). Через 60 минут нейролептический эффект метсульфенилата был максимальным и составил 54,1% (p<0,01) и по активности превышал действие аминазина. Таким образом, в опытах на крысах метсульфенилат вызывает снижение психостимулирующего действия фенамина.

Одним из характерных проявлений действия нейролептиков является способность вызывать катаlepsию. Представленные результаты исследований (табл. 6) показали, что метсульфенилата проявляет каталептогенное действие.

Метсульфенилат в дозе 6,2 мг/кг вызывает развитие катаlepsии через 30-40 минут после введения дальнейшие результаты регистрировались через равные промежутки времени в течение 3 часов. Спустя 1 час метсульфенилат по отношению к контролю

вызывает увеличение продолжительности сохранения позы «стойка» на 32,1%, а аминазин – на 25%. Сохранение позы «мостик» по сравнению с контролем увеличилось на 13,7%, а под действием аминазина на 10,3% использованием методики «вращающегося цилиндрического барабана», которая позволяет объективно оценить мышечную релаксацию, нарушение равновесия и координа-

Таким образом, метсульфенилат вызывает каталепсию, и по активности сопоставим с аминазином.

Для количественной оценки нейролептического действия были проведены опыты с цию движений. Результаты полученных экспериментальных данных представлены в табл. 7.

Таблица 6

Препараты доза мг/кг	Сохранение позы «стойка» (в минутах)					
	Через 1 час		Через 2 часа		Через 3 часа	
	M±m, мин	В % к контролю	M±m, мин	В % к контролю	M±m, мин	В % к контролю
Контроль	2,8±0,4	100	2,3±0,1	100	1,9±0,1	100
Метсульфенилат 6,2	3,7±0,3*	132,1	2,9±0,3*	126,0	2,3±0,1*	121,0
Аминазин 5,0	3,6±0,2*	128,6	2,8±0,2*	121,7	2,2±0,2*	115,8
Сохранение позы «мостик» (в минутах)						
Контроль	2,9±0,1	100	2,4±0,1	100	2,3±0,1	100
Метсульфенилат 6,2	3,3±0,1*	113,7	2,8±0,1*	116,6	2,6±0,1*	113,1
Аминазин 5,0	3,2±0,1*	110,3	2,7±0,1*	112,5	2,5±0,1	108,7

* - достоверность разницы с контролем (p<0,05).

Таблица 7

Влияние метсульфенилата (6,2 мг/кг) и аминазина (5 мг/кг) на центральную релаксацию у белых мышей по методу «вращающегося цилиндрического барабана»

Препараты	Доза, мг/кг	Время нахождения на барабане (M±m, сек)	В % к контролю
Контроль	-	13,4±0,12	100
Метсульфенилат	6,2	4,7±0,13*	35,1
Аминазин	5,0	7,5±0,16*	55,9

* - достоверность разницы с контролем (p<0,05).

Анализ полученных экспериментальных данных показывает, что метсульфенилат оказывает центральное релаксирующее действие, причем в дозе 6,2 мг/кг метсульфенилат вызывает уменьшение времени нахождения на вращающемся цилиндрическом барабане на 64,9% (p<0,05), а эталонный препарат сравнения аминазин – на

44,1% (p<0,05).

Таким образом, метсульфенилат по релаксирующему действию достоверно превосходит активность аминазина на 20,8%.

Исследование влияния метсульфенилата на выработку элементарных условных рефлексов выполнено на белых крысах-самцах линии Вистар (табл. 8).

Таблица 8

Влияние метсульфенилата на выработку элементарных условных рефлексов

Препараты	Доза мг/кг	Сроки и средняя продолжительность пребывания в затемненной камере M±m, мин			
		1 день	2 день	3 день	4 день
Контроль	-	10,7±1,9	10,9±1,1	12,0±2,1	13,0±2,1
Метсульфенилат	6,2	14,91±1,2*	15,63±1,4*	16,74±1,5*	17,62±1,3*
Аминазин	5,0	12,70±1,6*	13,41±1,7*	14,22±1,9*	15,24±1,5*

* - достоверность разницы с контролем (p<0,05).

Установлено, что в первый день метсульфенилат достоверно способствует увеличению продолжительности времени пребывания крыс в затемненной камере на 39,3% (p<0,05). На 2-й день средняя продолжительность пребывания крыс в затемненной камере увеличилась на 43,3% (p<0,05), на 3-й день – на 39,5% (p<0,05) и на 4-й день – на

35,5% (p<0,05). Препарат сравнения аминазин вызывает увеличение времени пребывания в затемненной камере в первый день на 18,7% (p<0,05), на 2-й день – на 23% (p<0,05), на 3-й день – на 18,5% (p<0,05) и на 4-й день – на 17,2% (p<0,05) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 9

Влияние метсульфенилата (6,2 мг/кг) и аминазина (5 мг/кг) на выработку условно-оборонительного рефлекса у белых крыс

Препараты	Доза, мг/кг	Время наступления условно-оборонительного рефлекса, M±m, сек	В % к контролю	Время, пребывания на вертикальном стержне, M±m, сек	В % к Контролю
-----------	-------------	--------------------------------------------------------------	----------------	-----------------------------------------------------	----------------

Контроль	-	6,6±0,09	100	9,6±0,9	100
Метсульфенилат	6,2	10,9±0,4*	165,2	5,5±0,4*	57,3
Аминазин	5,0	8,1±0,4*	122,7	6,7±0,5*	69,8

* - достоверность разницы с контролем (p<0,05).

Таким образом, по сравнению с аминазином метсульфенилат оказался более активным в отношении выработки элементарных условных рефлексов.

С целью дальнейшего изучения нейролептической активности метсульфенилата были проведены эксперименты по выработке условно-оборонительного рефлекса у крыс. Установлено, что метсульфенилат в дозе 6,2 мг/кг (табл. 9) вызывает увеличение латентного периода наступления условного оборонительного рефлекса избегания среднем на 65,2% (p<0,05). Препарат сравнения аминазин в дозе 5 мг/кг вызывал увеличение времени наступления условного рефлекса в среднем на 22,7% (p<0,05).

Метсульфенилат в изучаемых дозах уменьшает время пребывания животных на вертикальном стержне в среднем на 42,7%

(p<0,05), а аминазин уменьшает время – на 30,2% (p<0,05).

Таким образом, метсульфенилат вызывает увеличение времени выработки условно-оборонительных рефлексов и уменьшает время пребывания на вертикальном стержне.

Большинство нейролептиков оказывают седативное действие уменьшая уровень тревожности и эмоциональности. Приведенные результаты в табл. 10 свидетельствуют, что метсульфенилат проявляет нейролептические свойства уменьшая агрессивность поведения животных при нанесении электрических стимулов. Так, метсульфенилат повышает порог писка на 46,7% (p<0,05), порог агрессивности – на 42,7% (p<0,05). Аминазин повышает порог писка в среднем на 27,5% (p<0,05), а порог агрессивности – на 22,1% (p<0,05).

Таблица 10

Влияние метсульфенилата и аминазина на порог эмоциональных реакций у крыс

Препараты	Доза, мг/кг	Порог писка в вольтах		Порог агрессивности	
		M±m, вольт	В % к контролю	M±m, вольт	В % к контролю
Контроль	-	24,0±1,2	100	31,60±1,4	100
Метсульфенилат	6,2	35,2±1,9*	146,7	45,1±1,9*	142,7
Аминазин	5,0	30,6±2,4*	127,5	38,6±3,1*	122,1

* - достоверность разницы с контролем (p<0,05).

Таким образом, метсульфенилат оказывает более выраженный нейролептический эффект, по сравнению с аминазином.

Проведенные исследования острой токсичности показали, что ЛД₅₀ метсульфенилата равна 125 мг/кг при внутрижелудочном введении, а ЛД₅₀ препарата сравнения аминазина равна 54 мг/кг. Следовательно, токсичность метсульфенилата в 2,3 раза меньше чем у аминазина, что является важным его преимуществом.

Совокупность полученных данных позволяет охарактеризовать метсульфенилат, как потенциальный нейролептик со своеобразным спектром действия и низкой токсичностью.

ВЫВОДЫ

1. Острая токсичность метсульфенилата (ЛД₅₀) в 2,3 раза меньше, чем у препара-

та сравнения аминазина.

2. Метсульфенилат проявляет нейролептическую активность в тестах: спонтанной и ориентировочной двигательной активности, вертикализации, гиподинамии, потенцированию наркотических веществ, фенаминовой стереотипии, катаlepsии, условно-оборонительных рефлексов, эмоциональных реакций, выработку элементарных условных рефлексов.

Перспективы последующих исследований в данном направлении: изученное соединение, натриевая соль 5-N, N-диэтилсульфамоил-3-метоксифенилантраниловой кислоты (условное название метсульфенилат), обладающая нейролептической активностью, может явиться основой для дальнейших углубленных исследований безопасности, нейрохимических и молекулярных механизмов действия данного вещества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств: Практ. справочное руководство: Пер. с англ. -М.: Бином. - 2004. - 415 с.
2. Вильянов В.Б., Гамбург А.Л., Резникова Т.П. // Социал. и клин. психиатрия. - 2002. - № 3. - С. 61-64.

3. Громова О.А. Нейрометаболическая фармакотерапия. - М. - 2000. - 53 с.
4. Громов Л., Чайка Л., Гомон О. // Вісник фармакології та фармації. - 2003. - № 12. - С. 2-9.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод. рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. -К.: Авіцена. - 2001. - 528 с.

6. Калинин В.В. // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2001. - № 3-4. - С. 129-131.
7. Маляров С. // Ліки України. - 2004. - № 5. - С. 95-96.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей.-15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.:Новая волна. - 2006. -1206 с.
9. Мосолов С.Н. // Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. -М. - 2002. - С. 129-158.
10. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремін А.В. // Новые достижения в терапии психических заболеваний.-М. - 2002. - С. 82-94.
11. Раевский К.С., Тимофеев В.А. // Бюлл. exper. биол. – 1965. - Т.59. - № 6. - С.114-116.
12. Раевский К.С. // Международный медицинский журнал. - 2002. - № 1-2. - С.192-198.
13. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. / Гл. ред Г.Л. Вышковский. - М.:ООО «РЛС-2005». – 2005. - вып. 12. 1503 с.
14. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. -М. - 2000. - 352 с.
15. Ястребов Д.В. // Русский медицинский журнал. - 2005. - Т.13. - № 22. - С. 1508-1512.
16. Gilad I., Shtauf B., Shiloh R. // Cell. Mol. Neurobiol. - 2001. - Vol.21. - № 6. - P. 705-716.
17. Le Pen G., Moreau J.L. // Neuropsychopharmacol. - 2002. - Vol. 27. - № 1. - P. 1-11.
18. Morimoto T., Hashimoto K., Yasumatsu H. // Neuropsychopharmacol.- 2002.- Vol. 26.- № 4. - P. 456-467.

НЕЙРОЛЕПТИЧНА АКТИВНІСТЬ НАТРІЄВОЇ СОЛІ 5-N, N-ДІЕТИЛСУЛЬФАМОЇЛ-3-МЕТОКСІФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

Л.В. Григорьєва

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

Вивчені нейролептична дія та гостра токсичність натрієвої солі 5-N, N-діетилсульфамомоїл-3-метоксіфенілантранілової кислоти (умовна назва метсульфенілат) в дослідках на щурах лінії Вістар та білих безпородних мишах. Встановлено, що метсульфенілат впливає на спонтанну, вертикальну та горизонтальну рушійну активність, орієнтувальну реакцію, чинить міорелаксувальну дію, порушує координацію рухів, підсилює дію наркотичних речовин, зменшує фенамінову стереотипію, чинить каталептогенну дію, спричинює збільшення латентного періоду появи умовного захисного рефлексу уникання, а також підвищує поріг емоційних реакцій у лабораторних тварин. Гостра токсичність метсульфенілату виявилася у 2,3 рази меншою, ніж у аміназину.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: метсульфенілат, спонтанна, вертикальна та горизонтальна рушійна активність, орієнтувальна реакція, координація рухів, фенамінова стереотипія, міорелаксувальна та каталептогенна дія, умовні рефлексії, емоційні реакції, аміназин, барбітал-натрій, етамінал-натрій, гексабарбітал, тіопентал-натрій, хлоралгідрат

NEUROLEPTIC ACTIVITY OF 5-N, N-DIETHYLSULFAMOYL-3-METHOXYPHENYLANTHRANYLIC ACID SODIUM SALT

L.V. Grygoryeva

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

Neuroleptic activity and acute toxicity of 5-N, N-diethylsulfamoyl-3-methoxyphenylanthranilyc acid sodium salt (conditional name Methsulfenylate) were studied in experiments with Wistar rats and white mice. Methsulfenylate was found to affect spontaneous, vertical and horizontal motions, orientation response, has myorelaxing effect, destroys motion coordination, exponentiates the effect of narcotic drugs, reduces phenaminic stereotypes, exerts a cataleptogenic effect, prolongs latent period of appearance of defensive avoidance conditional reflex, as well as increases the threshold of emotional reactions in laboratory animals. Acute toxicity of Methsulfenylate was 2,3 times smaller than that of aminazine.

KEY WORDS: Methsulfenylate, spontaneous, vertical and horizontal motions, orientation response, motion coordination, phenaminic stereotypes, myorelaxing and cataleptogenic effect, conditional reflexes, emo-

tional reactions, aminazine, barbital sodium, pentobarbital sodium, hexobarbital, thiopental sodium, chloral hydrate

УДК: 537.868.047:579.871.1(043.3)

СТУПІНЬ АКТИВНОСТІ ФАКТОРІВ ПАТОГЕННОСТІ У ЦИРКУЛЮЮЧИХ ШТАМІВ ТОКСИНОУТВОРЮЮЧИХ КОРИНЕБАКТЕРІЙ

С.В. Калініченко

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків

РЕЗЮМЕ

Проведено вивчення ступеню активності факторів патогенності циркулюючих культур токсиноутворюючих коринебактерій, виділених від хворих на ЛОР-патологію, здорових носіїв та осіб, обстежених з профілактичною метою.

З'ясовано, що всі досліджені штами мали високу здатність до адгезії та були спроможні інактивувати комплемент. Більшість досліджених штамів мали досить високу активність ферментів колонізації та інвазії. Ступінь активності вказаних факторів обумовлює, в значній мірі, епідемічну значущість циркулюючих штамів коринебактерій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фактори патогенності, токсиноутворюючі коринебактерії

Реалізація епідемічного процесу дифтерійної інфекції на тлі вакцинопрофілактики відбувається переважно у вигляді бактеріоносійства, рівень якого може суттєво змінюватись [1, 2]. Різна інтенсивність циркуляції штамів пов'язана з періодичним формуванням епідемічно значущих, тобто більш вірулентних та пристосованих до колонізації епітелію популяцій збудника [3-5].

Інфікування здорових осіб у значній мірі обумовлено здатністю бактерій проникати через природні бар'єри та протидіяти неспецифічним факторам захисту організму людини [6, 7].

Ключовим механізмом заселення є адгезія бактерій, у той час як інвазію мікробів у міжклітинні прошарки обумовлюють, насамперед, гіалуронідаза і нейрамінідаза, а також антикомплементарні властивості бактерій [8, 9]. Ступінь активності вказаних ознак вказує на епідемічну значущість циркулюючих штамів [5-9].

Робота виконана в рамках НДР Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України "Вплив електромагнітних полів в широкому діапазоні частот на біологічні властивості збудників дифтерії та кашлюку", № держреєстрації 0103U001403.

Тривала персистенція бактерій в організмі біологічного хазяїна є достатньо поширеною формою їх взаємодії і може проявлятися у вигляді хронізації інфекційного процесу чи формуванні бактеріоносійства [7-11]. В патогенезі формування тривалого проживання прокариот виділяють два етапи взаємної адаптації хазяїна і паразита: колонізацію слизової оболонки та персистенцію патогена [10-12].

Ключовим механізмом колонізації є адгезія бактерій до епітелію слизових оболонок. Але, стійка адгезія і подальша колонізація макроорганізму відбуваються тільки тоді, коли мікроби можуть протистояти біоцидним та біостатичним факторам, одним з яких є комплемент. Цей фактор неспецифічної резистентності грає суттєву роль в захисті макроорганізму від чужосторонніх агентів. Тому при заселенні біологічних ніш макроорганізму бактерії мають уникати впливу комплементу, тобто вони повинні мати антикомплементарну активність [7, 9, 13].

В процесах колонізації коринебактеріями слизових оболонок, важливу роль відіграють і інші ферменти інвазії, до яких в першу чергу відносяться гіалуронідаза та нейрамінідаза [7, 9]. В подальшому, розмножуючись, коринебактерії продукують в значній кількості основний фактор патогенності – дифтерійний екзотоксин, який блокує синтез білка в органах макроорганізму, що найбільш інтенсивно наділені кров'ю (серцево-судинна система, міокард, периферична та центральна нервові системи, нирки та ін.) [5, 8].

Викладене свідчить про значущість вивчення факторів патогенності і ферментів інвазії циркулюючих штамів коринебактерій для подальшого епідемічного контролю за дифтерійною інфекцією.

У теперішній час, для визначення епідемічної значущості циркулюючих штамів коринебактерій користуються лише наявністю чи відсутністю у них здатності до токсиноутворення, не приймаючи до уваги здібність патогена до тривалої персистенції, що може сприяти формуванню стійкого бактеріоносій-