

ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ: ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА

**Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції,
присвяченої 25-річчю Медичного інституту
Сумського державного університету**

(Суми, 17–19 жовтня 2017 року)

За загальною редакцією О. О. Єжової



and 122 youths), who studied at 1, 3 and 5 courses of dental faculties and 3 courses of medical faculty. In order to carry out the diagnosis of the peculiarities of the mechanisms of psychological protection, the personal questionnaire of Plucchik-Kellermann-Konte used to determine the degree of development such mechanisms of psychological protection as mechanisms of displacement, regression, substitution, negation, projection, compensation, hypercompensation and rationalization. The statistical analysis of the data obtained involved the implementation of descriptive statistics procedures based on the application of the application package of multivariate statistical analysis "Statistica 6.1 for Windows". In the course of researches aimed at studying the peculiarities of the mechanisms of psychological protection of students during the period of training in the institution of medical education (permanent component of educational stress), it was established that during the time of observations in girls the most essential are such mechanisms of psychological protection as projection, rationalization, displacement and regression, in youths – such mechanisms of psychological protection as rationalization, negation, projection and displacement. In the course of researches that envisaged the study of the peculiarities of the mechanisms of psychological protection of students in the conditions of examination stress (situational (urgent) component of educational stress), it was found that during the time of observations in girls the most essential are such mechanisms of psychological protection as rationalization, negation, projection and compensation, in youths – such mechanisms of psychological protection as rationalization, negation, and projection. It was determined that the widespread phenomenon is the growth of indicators of mechanisms of psychological protection for its most destructive types, such as projection and displacement, which in the most significant way contribute to the occurrence of distortion phenomena in the processes of professional development of future specialists.

УДК: [615.282:547.853]:615.372/.07

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ И ПОДОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СУБСТАНЦИИ С ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Дербисбекова У.Б.^{1}, Датхаев У.М.¹, Момбеков С.Е.¹, Рахимов К.Д.²,
Шарапатдин А.К.¹, Шалабай А.К.¹*

*¹Казахский Национальный медицинский университет имени
С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан*

*²Казахский медицинский университет непрерывного образования,
Алматы, Казахстан
derbisbek_uldan@mail.ru*

*В данной работе авторами исследована острая и подострая токсичность субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанола (производные 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*

d]пиримидина). Целью изучения острой и подострой токсичности субстанции является определение переносимых, токсических и летальных доз лекарственного средства и причин наступления гибели животных. Острую токсичность исследуемой субстанции изучали на белых беспородных мышах. Суспензию вводили животным однократно в желудок с помощью зонда в диапазоне доз от 10 до 50 мг после суспендирования субстанции. Параллельно исследовали острую токсичность эталонного образца исследуемой субстанции с субстанцией с противогрибковым действием Флуцитозина (Flucytosine). Подострую токсичность исследуемой субстанции тоже изучали на белых беспородных мышах массой 18-22 г. Животные были разбиты на 3 группы — контрольную и 2 опытные, по 7 мышей в каждой. Животные опытных групп получали исследуемую субстанцию, а так же субстанцию для сравнения, с кормом в дозе 30 мг ежедневно в течение 14 сут. В результате проведения исследования было установлено, что животные, получавших исследуемую субстанцию, не отличались от контроля. Животные были активны, рефлексy живые, прием воды и пищи без особенностей, естественные отправления не нарушены. Таким образом, субстанция пиперидинилэтанона является малотоксичным веществам (IV класс опасности) и может быть рекомендован для клинических исследований.

Ключевые слова: субстанция, Флуцитозин, производные пиримидина, пиперидинилэтанон.

In this study, the authors investigated the acute and subacute toxicity of the subatination of 2-(6-hydroxymethyl-9-methyl-2-(4-fluorophenyl)-5H-pyrido [4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-4-ylsulfanyl)-1-N-piperidinyl ethanone 4H-pyrido[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidine derivatives). The purpose of studying the acute and subacute toxicity of the subsystem is to determine the tolerable, toxic and lethal doses of the drug and the causes of the onset of animal death. Acute toxicity of the test substance was studied in white mongrel mice. The suspension was administered to the animals once in the stomach with a probe at a dosage range of 10 to 50 mg after suspension of the substance. In parallel, the acute toxicity of the reference sample of the test substance with the substance with an antifungal action of Flucytosine (Flucytosine) was studied. Subacute toxicity of the test substance was studied in white mongrel mice weighing 18-22 g. The animals were divided into 3 groups - control and 2 experienced, 7 mice each. The animals of the experimental groups received the test substance, as well as the reference substance, with a dose of 30 mg daily for 14 days. As a result of the study, it was established that the animals that received the test substance did not differ from the control. The animals were active, the reflexes were alive, the intake of water and food without special features, natural dispatches were not violated. Thus, the substance of piperidinyl ethanone is a low-toxic substance (Class IV hazard) and can be recommended for clinical studies.

Keywords: substance, Flucytosine, pyrimidine derivatives, piperidinyl ethanone.

W tym artykule autorzy badali ostre i podostre toksycznosc substancji 2- (6- hydroksymetylo-9-metylo-2- (4 fluorofenylo) -5H-pirydo [4", 3' : 5,6] pirano [2,3-d i]

pirymidyn-4-ylosulfanylo) -1-N- (piperidiniletanona pochodnych 4H-pirydo [4", 3' : 5,6] pirano [2,3-d] pirymidyna). Celem zbadania ostrej i podostrej toksyczności substancji jest określenie tolerowanych, toksycznych i śmiertelnych dawek leku oraz przyczyny początków śmierci zwierząt. Ostra toksyczność badanej substancji badano u myszy białych koniowatych. Zawiesinę podawano zwierzętom raz w żołądku sondą w dawce od 10 do 50 mg po zawieszeniu substancji. Jednocześnie badano ostre toksyczność próbki referencyjnej badanej substancji z substancją o działaniu przeciwgrzybiczym Flucytozyna (Flucytozyna). Toksyczność podostra badanej substancji badano również u białych koniowatych myszy ważących 18-22 g. Zwierzęta podzielono na 3 grupy - grupę kontrolną i 2 eksperymentalne, po 7 myszy. Zwierzęta z grup doświadczalnych otrzymały badaną substancję, jak również substancję odniesienia z paszą w dawce 30 mg na dobę przez 14 dni. W wyniku badania ustalono, że zwierzęta, które otrzymały badaną substancję, nie różniły się od kontroli. Zwierzęta były aktywne, refleksy były żywe, spożycie wody i żywności bez szczególnych cech, naturalne przysyłki nie zostały naruszone. Zatem substancja piperidynyloetanonu jest substancją o niskiej toksyczności (zagrożenie klasy IV) i może być zalecana do badań klinicznych.

Słowa kluczowe: substancja, flucytozyna, pochodne pirymidyny, eteron piperidynyloowy.

В последнее время заболеваемость *грибковыми* заболеваниями имеет тенденцию к непрекращающемуся росту. Этому фактору способствует увеличение в возрастной структуре населения - лиц пожилого и старческого возраста, среди которых число больных микозами достигает 50%. Данный контингент является резервуаром и постоянным источником распространения инфекции, особенно при внутрисемейном пути ее передачи, который в настоящее время, по данным проведенных эпидемиологических исследований, отмечается у 28% пациентов молодого и среднего возраста. Росту дерматофитий способствует возрастание в популяции лиц с иммунодефицитными состояниями врожденного или приобретенного характера. Ухудшение экологической обстановки, материальных и социальных условий существования для большинства населения РК привело к росту фоновых соматических состояний, предрасполагающих к развитию грибковых заболеваний [1-3].

В народной медицине широко известны различные лекарственные растения как средство для лечения грибковых заболеваний, например: маклюра оранжевая. Биологический состав маклюры делает его уникальным природным противогрибковым средством с широким спектром действия. Лекарственным сырьем у маклюры служит зрелое соплодие. Большое количество флавоноидов в экстракте маклюры помогает в короткие сроки восстановить защитные силы организма и *способствует исчезновению* грибковых заболеваний. Фармацевтические компании не используют растение для изготовления лекарственных средств из-за его малой изученности [4].

В настоящее время в клинической практике имеется определенный выбор препаратов, обладающих антимикотической активностью, как системного, так и локального действия, но вызываемые ими побочные или токсические эффекты нередко ограничивают их применение в медицинской практике. Например, антибиотик гризеофульвин обладает высокой токсичностью, тератогенным и эмбриотоксическим действием. Производные имидазола и триазола (кетоназол, итраконазол, бифоназол, оксиконазол, флуконазол, клотримазол) при системном применении в разной степени обладают гепатотоксичностью и неблагоприятным действием на эндокринные органы, при местном применении способствуют возникновению аллергических реакций. Производные группы аллиламинов (тербинафин, толнафтат, нафтифин) при системном применении оказывают побочное действие на желудочно-кишечный тракт и отрицательное инотропное действие. При длительном местном применении способствуют развитию аллергических реакций [5].

В связи с этим поиск, разработка и внедрение в практическое здравоохранение высокоактивных и малотоксичных лекарственных средств, способных специфически воздействовать на патогенные грибы, не оказывая при этом нежелательного действия на организм, является актуальной темой.

Цель: изучение фармакологического действия субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона (производные 4*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидина), выявление таких действий, как острая и подострая токсичность.

Материалы и методы. Испытание проводили на здоровых беспородных белых мышах обоего пола весом 18-22 г, на которых ранее не проводили никаких испытаний. Источник получения животных и место проведения исследования виварий КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова, г. Алматы (Казахстан). Температурный режим 22⁰С, относительная влажность 55%.

Острую токсичность субстанции изучали на белых беспородных мышах массой 18-22г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Суспензию вводили животным однократно в желудок с помощью зонда в диапазоне доз от 10 до 50 мг после суспендирования субстанций. Параллельно исследовали острую токсичность эталонного образца исследуемых субстанций с субстанцией с противогрибковым действием Флуцитозина (Flucytosine). Срок наблюдения за животными составлял 7 сут.

Подострую токсичность исследуемой субстанции изучали на белых беспородных мышах массой 18-22 г. Животные были разбиты на 3 группы — контрольную и 2 опытные, по 10 мышей в каждой. Животные опытных групп получали исследуемую субстанцию, а так же субстанцию для сравнения, с кормом в дозе 30 мг ежедневно в течение 14 сут [6, 7].

В ходе эксперимента регулярно фиксировались общее состояние животных, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координации движений, тонус скелетных мышц, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, состояние волосяного и кожного покрова, окраску слизистых оболочек, размер зрачка, положение хвоста, потребление корма и воды, изменение массы тела [8-10].

Результаты исследований и обсуждение. Проведенные исследования острой токсичности не выявили различий в эффектах сравниваемых образцов исследуемой субстанции (табл. 1).

Таблица 1

Изучение острой токсичности исследуемой субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона

№	Исследуемые образцы	Доза, мк/кг	Кол/во животных в группе	Летальность
1	Исследуемая субстанция пиперидинилэтанона	1000	10	1
		3000	10	0
		5000	10	0
2	Субстанция для сравнения Флуцитозин (Flucytosine)	1000	10	0
		3000	10	0
		5000	10	0

Гибели животных в изучаемом диапазоне доз, как при исследовании субстанции, так и опытного и эталонного образцов субстанции, не отмечалось. По острой токсичности исследуемая субстанция не отличается от таковых эталонного образца. Колебания массы тела у мышей всех групп не превышали 10 % и были недостоверными; относительная масса внутренних органов также не изменялась. Общее состояние и поведение животных, получавших исследуемую субстанцию, не отличались от контроля. Животные были активны, рефлексы живые, прием воды и пищи без особенностей, естественные отправления не нарушены.

При изучении подострой токсичности исследуемой субстанции в течение периода наблюдения во всех группах животных летальных исходов не отмечали. Животные во всех группах оставались активными, не зафиксировано изменение со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, центральной нервной систем. Состояние волосяного покрова, слизистых оболочек без изменений. Потребление корма и воды в прежнем режиме. Масса тела животных оставалась на уровне исходным цифр (табл. 2).

Таблиця 2

Динамика массы тела мышей принимающих изучаемых препаратов при изучении подострой токсичности

№	Исследуемые образцы	Дни после начала эксперимента / масса (г)							Итоговый дефицит/ прибавка, г
		1	3	5	7	9	11	14	
1	3% исследуемая субстанция	27,1	27,0	27,3	26,4	25,6	26,6	27,1	+ 3,1
		26,4	26,3	26,2	25,8	25,0	24,4	24,0	+ 0,2
		20,0	20,1	20,4	20,4	20,0	20,2	20,7	+ 1,0
		21,0	21,0	21,1	20,5	20,3	20,1	20,0	+ 0,3
		21,3	21,2	21,3	20,8	21,1	20,9	21,2	+ 0,1
		23,0	22,9	23,0	22,7	22,3	22,6	23,7	+ 2,0
2	Флукцитозин (Flucytosine)	27,0	27,1	27,2	26,4	25,4	26,7	27,1	+ 3,1
		26,5	26,4	25,3	25,7	25,1	24,6	24,3	+ 0,2
		20,1	20,0	20,4	20,0	20,0	20,6	20,7	+ 1,0
		21,0	21,0	21,1	20,5	20,3	20,1	20,0	+ 0,3
		21,2	21,3	21,3	21,1	20,8	20,9	21,2	+ 0,1
		22,9	23,0	23,0	22,7	22,6	22,3	23,7	+ 2,0
Средняя прибавка/дефицит массы тела +1,1 ± 0,5									

Таблиця 3

Определение LD₅₀ субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона (производные 4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина)

№		Исследуемые образцы	
		№ 1 Исследуемая субстанция	№ 2 Субстанция Флукцитозина
1	Выжило	29	30
2	Погибло	1	0
3	Z	0	0
4	D	0,5	0,5
5	Zd	0	0

Z – среднее значение числа погибших мышей между группами, ближайшими по исследуемым дозам; D – интервал между дозами; Zd – произведение среднего значения числа погибших мышей между группами и интервал между дозами.

LD₅₀ вычисляли по формуле (1):

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum(Zd)}{n} \quad (1)$$

где, n – количество животных в опытной группе;

$\sum(Zd)$ – сума всіх произведений среднего числа погибших мышей между группами и интервала между дозами; $\sum(Zd) = 0$

LD₅₀ > №1 и №2 образцах, так как при введении в диапазоне доз от 10 до 50 мг не наблюдали гибели животных.

Приложение 1

Состав геля геля под условным названием "Anticandid" на основе субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона.

Действующее вещество:

АФИ 3,0%

Вспомогательные вещества:

Димексид 3,0%

Пропиленгликоль (ПГ) 50,0%

Карбопол Ultrez 20 1,0%

Триэтаноламин 1,0%

Вода очищенная До 100,0%

Выводы. Проведенные исследования внутренних органов животных при изучении острой и подострой токсичности субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона (производные 4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина) указывает на отсутствие токсических проявлений, таким образом, исследуемую субстанцию можно отнести к малотоксичным веществам (IV класс опасности).

Литература

1. Antifungal susceptibility of bloodstream fee lates of Candida spp. from Kuwait / T.D. Chugh et al. // J. Clin. Microbiol. Infec. 2003. - Vol. 9. - P. 365.
2. Candida chorioamnionitis after serval therapeutic amiocenteses: a possible association / M.E. Rode et al. // J. Perinatol. 2000. - Vol. 20(5). - P. 335-337.
3. Fungal phospholipase activity and susceptibility to lipid preparations of amphotericin B / M. Gottfredsson et al. // Antimicrob. Agents Chemother. -2001. Vol. 45. - P. 3231-3233.
4. Ахмедходжаева, Н. М. Фитохимическое изучение маклюры оранжевой, культивируемой в Узбекистане : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 791 / Н. М. Ахмедходжаева ; 1-й Моск. мед. ин-т им. И. М. Сеченова. - М., 1972. - 23 с.
5. Kumarasinghe S.P., Kumarasinghe M.P. Itraconasol puis therapy in chromoblastomycosis // Eur. J. Dermatol. 2000. - №3. - P. 220-222.

6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Изд.2.- Москва. - 2005. - С. 41-53.

7. Миронова А.Н. «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Часть 1-ая. - Москва. - 2012. - С. 13-23.

8. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Хим.фарм.журн.-2003. – Т.37, №3. – С.32–34.

9. Березовская И.В., Иванов В.М. Актуальные проблемы безопасности дженериков // Бюллетень ВНЦ БАВ. - Старая Купавна, 2002.-С. 37-52.

10. Общая токсикология / Под.ред. Б.Б. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002.– С. 606.

УДК 577.171.55:-796.071.7:61

ФАРМАКОЛОГІЧНА ПРОФІЛАКТИКА ПЕРЕНАПРУЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ЯК ФАКТОР ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗДОРОВ'Я СПОРТСМЕНІВ

Лариса Гуніна

Національний університет фізичного виховання і спорту України,

Київ, Україна

gunina.sport@gmail.com

Due to the worsening of WADA's requirements regarding myocardial protection and the prohibition of the most commonly used trimetazidine and meldonium in sport, new directions for the use of cardioprotectors are needed. The use of direct cardioprotectors related to different groups and differing in the main vector of action on myocardium, as means of maintaining the health of athletes, is positioned.

Keywords: sport, myocardial metabolism, myocardiocyte, overstrain, cardioprotectors.

Ze względu na pogarszające się wymagania WADA dotyczące ochrony mięśnia sercowego i zakazu stosowania najczęściej stosowanej trimetazydyny i meldonium w sporcie konieczne są nowe kierunki stosowania kardioprotektorów. Umieszcza się bezpośrednio kardioprotektory powiązane z różnymi grupami, różniące się głównym wektorem działania na mięśniach sercowych, jako środkiem utrzymania zdrowia sportowców.

Słowa kluczowe: sport, zawał miokardiotsit metabolism, nadmierny wysiłek, kardioprotektory.