



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
КОНГРЕСС  
«ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»  
09 - 12 АПРЕЛЯ 2018

# СБОРНИК ТЕЗИСОВ



Перекристаллизованный кетопрофен – некристаллическая масса. Полиэтиленгликоль-3000 (ПЭГ) – бесцветная масса. Твёрдая дисперсия (ТД) с ПЭГ (1:2 по массе) – идентична ПЭГ, частиц кетопрофена нет. Выявлен ряд отличий ИК-спектров кетопрофена в субстанции и в ТД. Образование водородной связи, перераспределение электронной плотности в молекуле кетопрофена смещает полосу 1698 см<sup>-1</sup> с образованием новой 1733 см<sup>-1</sup>. Полоса 1442 см<sup>-1</sup> сместилась к 1453-1470 см<sup>-1</sup>. Полосы 865 см<sup>-1</sup> и 968 см<sup>-1</sup> сместились к 843 см<sup>-1</sup> и 953-963 см<sup>-1</sup>. Полоса 1228 см<sup>-1</sup> изменилась с появлением широкой 1246 см<sup>-1</sup>.

**Выводы:** увеличение растворимости кетопрофена из ТД с ПЭГ связано с солубилизирующим действием полимера, образованием твёрдого раствора кетопрофена в полимере, аморфизацией и с образованием межмолекулярных водородных связей с ПЭГ. Полученные результаты могут быть использованы при разработке быстрорастворимых твердых лекарственных форм кетопрофена с повышенной биодоступностью.

БЕРДИНА Е. Л., ГАПАНОВИЧ В. Н., АНДРЕЕВ С. В., МЕЛЬНОВА Н. И., ПАРАХНЯ Е. В., ПОТАПОВА О. А., ЛАПКОВСКИЙ М. П.

Государственное предприятие «НПЦ ЛОТИОС», Минск, Беларусь;

#### **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА РЕОГЕМИН ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ У КРЫС**

**Цель:** изучить целевые фармакотерапевтические свойства инновационного лекарственного средства (ЛС) реогемин (Р) на модели хронической гемической гипоксии (ХГГ) у крыс.

**Материалы и методы:** моделирование ХГГ осуществлялось на крысах линии Вистар путем ежедневного интрагастального введения 5% раствора NaNO<sub>2</sub> в дозе 50 мг/кг массы тела в течение 10 дней. С 10 суток эксперимента на протяжении 4 дней животным ежедневно внутривенно вводили раствор Р и препарат сравнения реамберин (Рб) в дозе 20 мл/кг. Контролем служила серия интактных животных. Кровь для анализов брали через 1, 4, 8 и 15 суток после завершения введения NaNO<sub>2</sub>. Экспериментальная программа включала спектр клинико-лабораторных показателей, нормативно используемых на доклиническом этапе изучения фармакодинамики инновационных ЛС.

**Результаты:** уже спустя 1 сутки после моделирования ХГГ было зафиксировано более чем 2-кратное увеличение в крови животных концентрации метгемоглобина (MtHb), а через 8 суток – 3-кратное повышение содержания лактата. Первое же внутривенное введение Р полностью блокировало элювацию уровня MtHb и накопление лактата. Терапевтическое воздействие Р проявилось в поддержании концентрации мочевины и креатинина в плазме крови на уровне значений, принимаемых за условную норму, как в ранний период интоксикации (1 сутки), так и к окончанию периода наблюдений (8-15 суток). Также отмечалось восстановление баланса между активацией и ингибированием протеолиза и уменьшение уровня пептидемии; снижение содержания продуктов липопероксидации, нормализация антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и содержания SH-групп; уменьшение агрегации форменных элементов крови и восстановление деформируемости эритроцитов, что, очевидно, было обусловлено выраженными дезинтоксикационными и антигипоксическими свойствами

Р. Принципиально схожие эффекты инфузионной терапии отмечены и в серии животных с введением Рб.

**Выводы:** композиционный состав полиионного инфузионного раствора Р при ХГГ обеспечивает проявление фармакотерапевтических свойств, по степени выраженности не уступающих тако-вым у Рб.

БЕРДИНА Е. Л., ГАПАНОВИЧ В. Н., АНДРЕЕВ С. В., МЕЛЬНОВА Н. И., ПАРАХНЯ Е. В., ПОТАПОВА О. А., ЛАПКОВСКИЙ М. П.

Государственное предприятие «НПЦ ЛОТИОС», Минск, Беларусь;

#### **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА РЕОГЕМИН ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ КРОВОПОТЕРИ У КРОЛИКОВ**

**Цель:** провести оценку фармакотерапевтической эффективности полиионного инфузионного раствора реогемин на модели кровопотери.

**Материалы и методы:** исследование выполнено на наркотизированных кроликах породы Шиншилла, гемоксфу-зию в объеме 25% от ОЦК у которых осуществляли из бедренной артерии. Через 10 минут начинали внутривенное введение в краевую вену уха раствора реогемин (р), препарата сравнения реамберин (Рб) или 0,9% NaCl (контроль) в объеме, 2-кратно превышающем объем кровопотери (капельно, не более 20 мл/кг/час). Взятие образцов крови проводили через 1, 2, 4, 24 часа и далее через 3-4, 7 и 14 суток после окончания инфузионной терапии. Экспериментальная программа включала: оценку клинико-лабораторных параметров, общепринятых на доклиническом этапе разработки инфузионных растворов, а также определение основных показателей клеточного, биохимического, гемостазиологического и кислотно-основного гомеостаза.

**Результаты:** моделируемая кровопотеря снижала АД в каждой экспериментальной серии кроликов примерно на 20-25% от исходного (81,90,9 мм рт. ст.). После инфузий АД в опытных (Р, Рб) и контрольной (0,9% NaCl) сериях полностью восстанавливалось и сохранялось таковым весь ранний постинфузионный период (до 4-х ч после заместительной терапии). Инфузии растворов Р и Рб препятствовали развитию гиперхлоремии и ацидоза; приводили к снижению уровня мочевины и креатинина в плазме крови; оказывали положительное влияние на восстановление клеточного состава периферической крови; способствовали поддержанию вязкости крови на более низком уровне относительно исходных значений, а также значений, зарегистрированных в контрольной серии. Также не отмечено негативного влияния сукци-натосодержащих инфузионных растворов на агрегационные характеристики эритроцитов.

**Выводы:** полученные результаты являются экспериментальным обоснованием возможности использования инновационного лекарственного средства Р для коррекции нарушений центральной гемодинамики и тканевого кровотока, водно-электролитного и кислотно-щелочного гомеостаза при кровопотере до 25% от ОЦК.

БЕРИШВИЛИ В. П., ВОРОНКОВ А. Э., РАДЧЕНКО Е. В., ПАЛЮЛИН В. А.

МГУ, Химический факультет, Москва, Россия;

#### **ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ТРАЕКТОРИЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ**

**Цель:** создание нейросетевой QSAR модели, способной с высокой точностью прогнозировать константы связывания лигандов по данным о структуре и молекулярно-динамическом поведении комплексов.

**Материалы и методы:** структурные данные и данные по константам связывания соединений, использованных при построении модели, были получены из базы данных PDBbind-CN (версия 2017). Для подвыборки структурно разнообразных комплексов с помощью пакета программ Gromacs 2018 были рассчитаны короткие (2 нс) траектории молекулярной динамики. Для каждого фрейма каждой из траекторий определяли такие величины, как RMSD белка и лиганда, энергии ван-дер-ваальсова и электростатического взаимодействия.

**Результаты:** полученные на предыдущем этапе временные ряды были использованы как дескрипторы, характеризующие лиганд-белковый комплекс, при построении регрессионной модели с помощью рекуррентной нейросети с нейронами долгой краткосрочной памяти. Качество модели оценивали по коэффициенту корреляции Пирсона на тестовой выборке. Полученные значения превосходят ранее опубликованные для оценочных функций докинга, а также близки или лучше результатов расчета энергий связывания методом MM-PBSA.

**Выводы:** показано, что использование современных архитектур нейронных сетей в сочетании с данными, описывающими динамику комплексов, позволяет добиться высокого качества ранжирования соединений по их аффинности. Предложенный метод является менее ресурсозатратным, чем расчет энергий по методу MM-PBSA, при этом не уступая ему в точности.

БЛАГОДАРОВ С. В., ФЕОФАНОВ А. В., ЖЕЛТУХИНА Г. А., НЕБОЛЬСИН В. Е.

ООО «Фарминтерпрайвез», ИБХ, МГУ (МИТХТ), Москва, Россия;

### **ИЗУЧЕНИЕ СПОСОБНОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕМИНА ПЕРМЕАБИЛИЗОВАТЬ МЕМБРАНУ БАКТЕРИИ**

**Цель:** Исследование кинетики действия аргининсодержащих производных гемина (ПГ) на *Staphylococcus aureus* 209P, исследование способности ПГ пермеабиллизировать мембраны данной бактерии.

**Материалы и методы:** Кинетику действия ПГ на бактерию осуществляли путем посева на агар. Пермеабиллизацию мембраны бактерий исследовали с использованием лазерного сканирующего конфокального микроскопа TCS SP2 (Leica, Германия). Образование дефектов в цитоплазматической мембране бактерий определяли по вытеканию из цитоплазмы флуоресцентного красителя BCECF AM и одновременному затеканию йодистого пропидия (PI). Размер дефектов определяли по затеканию FITC-меченых декстранов различного размера.

**Результаты:** Экспериментально установлено, что в интервале концентраций ПГ от 7 до 87 мкг/мл через 15-60 минут и последующем посеве на агар не вырастает ни одной колонии. При добавлении к бактериям, окрашенным вышеуказанными красителями, ПГ в бактерицидных концентрациях наблюдается вытекание BCECF AM и одновременное затекание PI с образованием в мембране дефектов размером 2-3 нм.

**Выводы:** Установленная для всех исследованных аргининсодержащих ПГ способность вызывать образование дефектов в мембране бактерий *St. aureus* может являться важной частью механизма их антибактериального действия.

БЛИНОВА Е. В., СЕМЕЛЕВА Е. В., ГРОМОВА И. А.,

ГЕРАСЬКИНА М. М., НИЗИН П. Ю.

ФГБОУ ВО "МГУ им Н П Огарёва", Саранск;

### **ПРЕВЕНТИВНАЯ ТЕРАПИЯ РЕПЕРFUЗИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Цель:** изучение профилактического действия магниевой соли с аминоэтансульфоновой кислотой при остром нарушении мозгового кровообращения у крыс.

**Материалы и методы:** белым крысам-самцам выполняли интралюминарную окклюзию сосудов головного мозга с последующей реперфузией через 80 минут. Магниевую соль аминоэтансульфоновой кислоты и препарат сравнения мексидол вводили в бедренную вену за 5 минут до окклюзии в дозах, составляющих 5% от показателя LD50. Оценку неврологического дефицита осуществляли на основании таблицы McGrow в модификации Ганнушкиной через 1, 3, 6, 12, 24 часов после реперфузии. Поведенческие реакции изучали в тесте «Открытое поле». Морфологическую картину оценивали методами световой микроскопии.

**Результаты:** окклюзия средней мозговой артерии приводила к тяжелому неврологическому дефициту. В «открытом поле» через 24 часа после операции, животные были вялыми, малоактивными. Морфологическая картина характеризовалась периваскулярным и перичеллюлярным отеком с выраженной нейрональной деструкцией. Введение соли аминоэтансульфоновой кислоты и мексидола характеризовалось сохранением двигательных и чувствительных функций в динамике (от 0,5 до 1,5 баллов по таблице McGrow в модификации Ганнушкиной). В животные были более активны, деструктивные изменения нервной ткани в данных группах носило единичный характер.

**Выводы:** магниевая соль аминоэтансульфоновой кислоты при профилактическом введении обладает церебропротекторной активностью при реперфузионных поражениях мозга, что может быть связано с действием на центральное звено патогенеза острой ишемии головного мозга - глутамат-кальциевый каскад.

БОЛАТЧИЕВ А. Д.

ФГБОУ ВО СтГМУ, Ставрополь;

### **АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ДЕФЕНЗИНОВ В ОТНОШЕНИИ STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

**Цель:** Исследовать антимикробную активность различных комбинаций альфа-дефензина-1 (HNP-1), бета-дефензина-1 (hBD-1) и цефотаксима в отношении метициллин-чувствительных (MSSA) и метициллин-резистентных штаммов (MRSA) золотистого стафилококка.

**Материалы и методы:** Бактериальные штаммы (MSSA и MRSA) были выделены из клинического материала. Использовались рекомбинантные дефензины (HNP-1 и hBD-1) и цефотаксим. Для оценки минимальной подавляющей концентрации (МПК, мкг/мл), а также для определения совместного эффекта комбинаций данных антимикробных агентов использовался стандартный метод серийных разведений (метод "шахматной доски").

**Результаты:** МПК HNP-1 в отношении MSSA и MRSA составила 1 мкг/мл, а МПК hBD-1 - 0,5 мкг/мл. МПК цефотаксима в отношении MSSA - 2 мкг/мл. При комбинации HNP-1 (0,5 мкг/мл) и цефотаксима (1 мкг/мл) было получено подавление роста MSSA. Комбинация hBD-1 (0,25 мкг/мл) и цефотаксима (1 мкг/мл) также подавляла рост MSSA. Сочетание двух дефензинов также позволило