



Экспериментальная и клиническая
ФАРМАКОЛОГИЯ

Приложение

2010

5-я Международная конференция

*«Биологические основы
индивидуальной чувствительности
к психотропным средствам»*

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

1 – 4 июня 2010 года

Пансионат «Клязьма»
Управления делами Президента Российской Федерации



ИЗДАТЕЛЬСТВО ФОЛИУМ

МОСКВА

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Российская академия медицинских наук (РАМН)
Российское научное общество фармакологов
Научный совет по фармакологии РАМН
Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова РАМН

5-я Международная конференция
«Биологические основы
индивидуальной чувствительности
к психотропным средствам»

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

1 – 4 июня 2010 года

Пансионат «Клязьма»
Управления делами Президента Российской Федерации

Влияние 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланин) на активность дипептидилпептидазы-IV (фактора CD26), фосфолипазы А-2 и экспрессию циклооксигеназы-2

Н. Н. Золотов¹, Н. Е. Никушкина¹, К. Н. Колясникова¹, Г. А. Назарова¹, Т. А. Воронина¹, Ю. Ю. Солодунов², Б. В. Страдомский²

¹НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, Москва, Россия;

²ЗАО «Фармпрепарат», Ростов на Дону, Россия

Исследовано влияние 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланин) на ферменты дипептидилпептидазы-IV (ДПП-4, фактор CD26), циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и фосфолипазу А-2 (ФЛ-А-2), уровень первичных (диеновые конъюгаты, ДК) и конечных (малоновый диальдегид, МДА) продуктов перекисного окисления липидов и содержание окисленного (GSSG) и восстановленного (GSH) глутатиона в тромбоцитах крови человека, активированных липополисахаридом из *E. coli*.

Показано, что Стелланин в концентрациях 0,01 – 1,0 ммоль/л достоверно угнетает экспрессию ЦОГ-2 в тромбоцитах, что может объяснять его противовоспалительный эффект. Значение IC₅₀ для ингибирования экспрессии ЦОГ-2 стелланином 0,1 ммоль/л. В концентрациях 0,01 – 1,0 ммоль/л препарат достоверно угнетает активность ФЛ-А-2. Значение IC₅₀ для ингибирования ДПП-4 стелланином не превышает 0,1 ммоль/л. Механизм взаимодействия препарата с ДПП-4, ЦОГ-2 и фосфолипазой А-2 пока неясен. Возможно, ингибируя ДПП-4 и ФЛ-А-2, стелланин тормозит высвобождение пептидных индукторов воспаления и гидролиз фосфолипидов с высвобождением арахидоновой кислоты как субстрата ЦОГ-2. Полученные результаты согласуются с данными литературы по ингибированию ЦОГ-2, различными производными бензимидазола, чем и объясняется их противовоспалительная активность. Стелланин в концентрациях 0,01 – 1,0 ммоль/л снижает уровень ДК и МДА, повышенный в процессе активации тромбоцитов. При активации тромбоцитов происходит снижение уровня GSSG и повышение уровня GSH. Стелланин при этом статистически значимо снижает уровень GSH и повышает GSSG. Содержание общего глутатиона при этом не изменяется. На основании полученных данных можно также предположить, что стелланин оказывает положительное влияние на процесс активации тромбоцитов и может обладать антиагрегантными свойствами.

Рациональное использование лекарственных средств в свете реформирования психиатрической службы Кыргызской Республики.

А. З. Зурдинов, Т. И. Галако, М. В. Зубарева

Кыргызская государственная медицинская академия,

Кыргызско-Российский (Славянский) университет,

Бишкек, Кыргызская Республика

В настоящее время лекарственное обеспечение признается во всех странах гарантией качества медицинской помощи. Существовавшая до недавнего времени система финансирования психиатрических стационаров, ориентированная на количество коек, приводила к экономической неэффективности медикаментозного вмешательства, нерациональному использованию лекарственных средств и невозможности индивидуализации психофармакотерапии.

Нами были изучены ежемесячные и годовые отчеты (за 2007 и 2008 гг.) пяти основных психиатрических стационаров Кыргызстана, проанализированы соотношения основных статистических показателей (оборот койки, число прошедших больных, среднее пребывание пролеченного больного, повторность поступлений и др.) с бюджетным распределением лекарственных препаратов. Кроме того, было изучено соответствие назначаемых схем лечения клиническим протоколам и использования отдельных препаратов (особое внимание уделено препаратам из Перечня жизненно важных лекарственных средств).

Результаты анализов показали, что «покоечная» система финансирования приводила к следующим негативным последствиям лекарственного обеспечения:

— нерациональному распределению лекарственных средств среди стационаров;

— нерациональному распределению лекарственных средств среди отделений каждого из стационаров;

— несоответствию назначаемых схем лечения клиническим протоколам;

— невозможности индивидуализации психофармакотерапии.

С учетом вышеизложенных проблем, в свете проводимых реформ в системе психиатрической помощи, Министерством Здравоохранения Кыргызстана был издан приказ «Об оптимизации структуры организаций службы психического здоровья Кыргызской Республики», предусматривающий финансирование по числу госпитализаций, то есть, по пролеченному случаю. Данная система финансирования рассчитана на достижение экономической эффективности медикаментозного вмешательства, более рациональное использование лекарственных средств, индивидуализацию психофармакотерапии.

Влияние хронического постнатального введения N-концевого фрагмента ноцицептина на поведение белых крыс

Е. А. Иванова¹, Н. Ю. Сарычева¹, А. В. Малышев¹, В. А. Дубынин¹, В. Н. Калихевич², З. А. Ардемасова², А. А. Каменский¹

¹Московский государственный университет

им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

²Санкт-Петербургский государственный университет,

Санкт-Петербург, Россия

Ноцицептин — гептадекапептид, родственник семейству опиоидов, эндогенный лиганд рецептора ORL₁. На периферии ноцицептин, как и опиоиды, вызывает пресинаптическое торможение. На уровне ЦНС он может быть антагонистом опиоидов. При введении пептида i.c.v. у крыс наблюдались изменения поведения, в частности, снижение двигательной активности и тревожности. В зависимости от дозы, линии, пола животных эффект ноцицептина может меняться (вплоть до смены направленности).

В данной работе впервые изучалось отставленное действие аналога ноцицептина Phe-Gly-Gly-Phe-NH₂ на поведение при хроническом системном введении. Пептид вводили детёнышам беспородных белых крыс в 1 – 14 дни жизни в дозе 1 мг/кг. Тест «открытое поле» проводили на 28, 35 и 42 дни жизни.

На 28 день у опытных животных снижены число стоек и отходов от стенки арены; эти изменения сильнее выражены у самок. На 35 день у самок также уменьшены число стоек и отходов, кроме того, снижено число норковых реакций и выходов в центр. У самцов в этот день снижены пробег и число отходов, но повышены число стоек и умываний. На 42 день такие показатели, как пробег, число стоек и выходов, у самцов опытной группы оказались больше, чем в контроле, а у самок нет значимых отличий от контроля.

Результаты экспериментов свидетельствуют, что в возрасте 28 и 35 дней у животных опытной группы повышена тревожность, снижена исследовательская активность, причём в большей степени это выражено у самок. В возрасте 42 дней эти различия у самок исчезают, а у самцов меняют направленность. Кроме того, у самцов в 42 дня повышена общая двигательная активность.

Полученные данные позволяют предположить, что хроническое системное введение аналога ноцицептина в первые дни жизни приводит к изменениям двигательной активности и уровня тревожности, направленность которых зависит от пола и возраста.

Изменения ионных токов нейронов под влиянием афобазола, атаракса, амиодарона и брадизола

Ю. Д. Игнатов, А. И. Вислобоков

Санкт-Петербургский государственный медицинский

университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

С использованием метода внутриклеточного диализа и фиксации мембранного потенциала изолированных нейронов моллюсков показано, что в концентрациях от 1 до 1000 мкмоль/л анксиолитики афобазол и атаракс и противоаритмические средства амио-



Éksperimental'naya i klinicheskaya
FARMAKOLOGIYA

Supplement

2010

5th International Conference

*«Biological Basis
of Individual Sensitivity
to Psychotropic Drugs»*

PROCEEDINGS

1 – 4, June, 2010

«Klyaz'ma» Holyday Hotel
of the Administration Department of the President of the Russian Federation



FOLIUM PUBLISHING

MOSCOW

Russian Ministry of Health and Social Development
Russian Academy of Medical Sciences
Russian Scientific Society of Pharmacologists
Scientific Council on Pharmacology
Zakusov Institute of Pharmacology

5th International Conference

«Biological Basis
of Individual Sensitivity
to Psychotropic Drugs»

PROCEEDINGS

1 – 4, June, 2010

«Klyaz'ma» Holyday Hotel
of the Administration Department of the President of the Russian Federation

influence on her neuropsychical and psychosocial levels. Further refinement of the mechanisms of changing CMMS in various mental disorders will use the most appropriately directed psychopharmacological therapy (membranomodulation and immunocorrection)

Some aspects of membrano- and immunomodulatory properties of cortexin for the treatment of patients with epilepsy

K. A. Zinkovskiy, L. O. Musina

Tver State Medical Academy, Tver, Russia

Cortexin is a polypeptide with the experimentally and clinically proven anticonvulsant (by increasing GABA and taurine in the CNS) with antioxidant, cerebroprotective, nootropic effect, which results in good tolerance and lack of toxic effects. The drug was used in 24 patients with epilepsy, against the background of a previously administered AEDs (finlepsin, valproate) were injected into the muscle at a dose of 10 mg/day for 10 days. Cortexin clinical effect was evaluated by the dynamics of the frequency, severity of epileptic seizures and the scale of the overall clinical impression CGI (subscales: the degree of improvement in the process of therapy). Before and after the treatment biochemical (thin layer chromatography), biophysical (infrared spectroscopy- IRS) and immunological (Test System ELI- N-Test) studies were carried out. By the scale CGI marked improvement was observed in 14 out of 24 patients (58.3%), a slight improvement — in 8 (33.3%), without dynamics — in 2 patients (8.4%), degradation was not observed in any case. In patients with more severe a progressive course of epilepsy content of sphingomyelin (SPH) and phosphatidylcholine (PC) in the blood serum was significantly decreased, perhaps, it could be due to the antioxidant and neurotrophic effect of the drug, contributing to stabilization of neuronal membranes and reducing permeability of the BBB. Trends to higher content of membrane phospholipids (PL) fractions immediately after treatment with Cortexin patients with a more favorable course of the disease seems to reflect the growing of synthetic processes in the CNS due to release of enzymes involved in the synthesis of PL. This assumption is to some extent confirmed by the increase of IRS in the range by which chemical bonds phospholipid fractions (SPH, PL) was tested. After treatment with Cortexin Id-Abs levels to GFAP and NGF were decreased, whereas the content of their balances — Ald-Abs significantly increased, indicating a normalization of idiotype/anti-idiotypic relationships and limiting by anti-idiotypes aggressiveness of primary neurotropic autoantibodies. Thus, the results of the study indicate the presence in Cortexin certain anticonvulsant, membrane protective and immunomodulatory properties.

Evenly tritium labeled peptides in pharmacokinetics studies

Yu. A. Zolotarev, A. K. Dadayan,
V. S. Kozik, N. F. Myasoedov

Institute of Molecular Genetics, RAS, Moscow, Russia

The investigation of the high temperature solid-state catalytic isotopic exchange reaction (HSCIE) under the action of spillover hydrogen is presented. HSCIE is a universal reaction allowing tritium and deuterium labeled compounds of various classes to be produced. It was possible to substitute deuterium or tritium for hydrogen almost completely in amino acids, tripeptides and selective ligands for radio-receptor analysis. The HSCIE reaction remains up to now the only experimental opportunity for the obtaining such compounds uniformly labeled by tritium. The HSCIE reaction proceeds in virtually complete absence of racemization, making this reaction a valuable preparative method used for the production of evenly tritium labeled peptides, proteins and selective ligands of glutamate, 5-HT, melanocortin and dopamine receptors for radio-receptor analysis. HSCIE was used to produce evenly tritium labeled biologically active peptides of 50 – 150 Ci/mmol molar radioactivities. Tritium label distribution over all amino acids in these peptides allows practically all the possible products of their fermentative hydrolysis to be simultaneously determined. The suggested method based on the employment of evenly labeled peptides makes it possible both to count the concentration of peptides in tissues *in vivo* and *in vitro* and to evaluate the activity of the enzymes participating in

their degradation. Data on the pharmacokinetics of neuroactive peptides in brain tissues for different *in vivo* introduction modes are discussed. Evenly tritium labeled peptides are used in radioligand analysis. They are used in screening conducted for the search of the most perspective medicinal drugs of peptide nature. The HSCIE reaction is used for the production of a wide variety of tritium labeled selective ligands for glutamine, serotonin, nicotine and dopamine receptors. The preparations have high specific radioactivity and retain completely their physiological activity.

The experimental modeling of anxiety depression in rats with dipeptidyl peptidase-IV inhibitor

N. N. Zolotov¹, N. A. Krupina², N. N. Khlebnikova²,
E. Yu. Kushnareva², V. F. Pozdnev¹, T. A. Voronina¹

¹Zakusov Institute of Pharmacology RAMS;

²Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, Moscow, Russia

Synthetic noncompetitive inhibitor dipeptidylpeptidase-IV (DPP-4) — Met-Prd-N in intraperitoneal administration in the early postnatal period in rats causes persistent behavioral disorders by type of amplification of anxiety and depression was shown. Inhibitor was administered to rats in the period from 1 to 3 weeks of development, which corresponds to the ripening of this enzyme system. The induction of anxiety-depressive states in the experiment by exposure to the system becoming active DPP-IV in the early ontogeny demonstrated the involvement of the enzyme in the development of anxiety-depressive states, but the mechanisms for such participation remain the subject of special studies. Increased activity of DPP-4 in brain structures of rats in adult animals with signs of anxiety-depressive states may be an adaptive response to long-term suppression of enzyme activity in newborn rats. This increase in enzyme activity may be one of the pathogenic mechanisms of development of affective disorders. The results confirm the notion that many forms of pathology of the adult organism are laid in early ontogenesis. Of particular interest are identified by the antidepressant effects prolyl endopeptidase inhibitor Z-Met-Prd-N, which is consistent with the data on the presence of this compound antidepressant and anxiolytic properties obtained on the experimental model MFTP-induced depressive syndrome in rats. In general, based on the data obtained can be assumed that the search for new drugs, possessing the properties of antidepressants and anxiolytics among proline-specific peptidases inhibitors may be promising. The inclusion of such compounds in complex therapy of depressive states may increase the effectiveness of such therapy. The data obtained allow considering experimental anxiety-depression in rats, caused by an inhibitor of DPP-4, as a new model of anxiety-depressive states.

The effect of 1,3-diethyl benzimidazolium triiodide (stellanin) on activities of dipeptidyl peptidase-IV (factor CD26), phospholipase A-2 and cyclooxygenase-2 expression.

N. N. Zolotov¹, N. E. Nikushkina¹, K. N. Koliashnikova¹,
G. A. Nazarova¹, T. A. Voronina¹, Yu. Yu. Solodunov²,
B. V. Stradomskiy²

¹Zakusov Institute of Pharmacology RAMS, Moscow;

²JSC «Pharmpreparat», Rostov-on-Don, Russia

The effects of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide (preparation Stellanin) on enzymes dipeptidylpeptidase-IV (DPP-4, factor CD26), cyclooxygenase-2 (COX-2) and phospholipase A₂ (PL-A₂), the level of primary (diene conjugates, DC) and end (malondialdehyde, MDA) of lipid peroxidation products and the content of oxidized (GSSG) and reduced (GSH) glutathione in human platelets activated by lipopolysaccharide from *E. coli* were studied. It has been shown that Stellanin 0.01 – 1.0 mmol/liter significantly inhibits the expression of COX-2 in platelets, which may explain its anti-inflammatory effect. The IC₅₀ value for inhibiting the expression of COX-2 by Stellanin was 0.1 mmol/liter. Stellanin 0.01 – 1.0 mmol/liter strong inhibits the activity of PL-A₂. The IC₅₀ values for inhibition of DPP-4 by Stellanin not exceed 0.1 mmol/liter. The mechanism of interacting Stellanin

with the DPP-4, COX-2 and PL-A₂ unclear. Perhaps inhibiting the DPP-4 and PL-A₂, it decreases the release of peptide inducers of inflammation and hydrolysis of phospholipids with the release of arachidonic acid as a substrate for COX-2. These results are consistent with the literature data on the inhibition of COX-2, various benzimidazole compounds, which explains their anti-inflammatory activity. Stellanin (0.01 – 1.0 mmol/liter) decreases the level of DC and MDA, increased during platelet activation. With the activation of platelets is the reduction of GSSG and increasing GSH. Stellanin significantly reduces the level of GSH and increased GSSG. The content of total glutathione does not change. Based on these data can also be assumed that stellanin has a positive impact on the process of platelet activation and may have antiaggregant properties.

Rational use of medicinal preparation within the reforms of psychiatric service of the Kyrgyz Republic

A. Z. Zurdinov, T. I. Galako, M. V. Zubareva

Kyrgyz State Medical Academy, Kyrgyz-Russian (Slavic) University, Bishkek, Kyrgyz Republic

Medicinal preparation maintenance is admitted as the medical aid quality assurance in all countries. The system of financing of the psychiatric in-patient hospitals which is existing till now focused on quantity of beds and led to an economic inefficiency of medicament intervention, irrational use of medicinal preparation and impossibility of an individualization of psycho pharmacotherapy.

We have studied monthly and annual reports (for 2007 and 2008) of five basic psychiatric in-patient hospitals of Kyrgyzstan and analyzed the correlation of the main statistic figures (rotation of beds, number of treated patients, average stay of the treated patients, frequency of admission to hospital, etc.) with budgetary distribution of medicinal preparation. Moreover we have studied the conformity of appointed schemes of treatment to clinical reports and usage of separate preparations (the special attention is given to preparations from the List of the vital medicinal preparations).

Results of analyses have shown that «bed to bed» system of financing led to following negative consequences of medicinal maintenance:

- irrational distribution of medicinal preparations among in-patient hospitals;
- irrational distribution of medicinal preparations among departments of each in-patient hospitals;
- discrepancy of appointed schemes of treatment to clinical reports;
- impossibility of an individualization of psycho-pharmacotherapy.

Taking into consideration above mentioned problems within the reforms in the system of psychiatric aid, the following order «Optimization of the structure of the organization of psychiatric health service in the Kyrgyz Republic» was issued by the Ministry of Health providing the financing of the number of hospitalizations according to the cases of the treated diseases.

The financing system expects the achievement of economic efficiency of medicament intervention and more rationalized use of medicinal preparation and psycho pharmacotherapy individualization.