

с триамциалонам симптом боли эффективно снижался до $2,32 \pm 0,74$ баллов. Отмечалось исчезновение спонтанной боли, зуда СОР. В группе сравнения на 5-ый день терапии выявлена также тенденция к снижению болевого симптома ($VAS = 2,86 \pm 0,27$ баллов). На 10-й день лечения у большинства больных (87%) в основной группе исчезли жжение, дискомфорт в СОР (VAS составил $1,23 \pm 0,23$ балла), которые сохранялись у 64% больных в группе сравнения (VAS составил $2,74 \pm 0,32$ балла). На 15-й и 21-й дни лечения значение симптома боли у всех больных в основной группе оставалось низким и составило $1,12 \pm 0,57$ баллов, что в 2,1 раз меньше, чем в группе сравнения, где VAS составила $2,34 \pm 0,54$ балла, где у 59% больных до конца лечения сохранялись жжение, чувство стянутости, иногда боль при приеме пищи.

К 5-му дню лечения элементы поражения на СОР оставались без изменений в обеих группах, что соответствовало по клинической оценке элементов поражения 4,3 баллам в основной и 4,2 баллам в контрольной группах.

На 10-е сутки лечения в основной группе отмечалось уменьшение отечности, гиперемии СОР у 92% (23) больных, что в 2,2 раза больше, чем в группе сравнения – 41% (9) больных ($p < 0,05$). На 15-й день лечения отмечали достоверное уменьшение площади эрозий у всех пациентов основной группы, а в группе сравнения те же изменения наблюдались только у 36% (8) пациентов, что в 2,8 раза меньше, чем в основной группе ($p < 0,05$). В группе сравнения у больных сохранялось чувство жжения, стянутости СОР. На 21-й день лечения выявляли сокращение количества папулезных элементов, бляшек, эрозивно-язвенные участки эпителизовались, отечно-болевым

симптом купировался полностью у 80% (20) пациентов основной группы, что достоверно больше, чем в группе сравнения – у 14% (3) пациентов.

Выводы. Установлена высокая эффективность местного применения тизоля с высокоактивным топическим стероидом в комплексной терапии эрозивно-язвенной формы КПЛ СОР, что было подтверждено положительной клинической динамикой у всех больных (100%).

Список литературы

1. Акмалова Г.М. Лекарственное средство для лечения экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: заявка №2013150383 приоритет от 12.11.2013.
2. Бакулев А.Л., Платонова А.Н. Современные подходы к классификации топических глюкокортикостероидов в России и за рубежом. – Вестник дерматологии и венерологии. – №3. – 2010. – С.67-69
3. Брусенина Н.Д., Рыбалкина Е.А. Опыт применения препарата «Дипроспан» в стоматологии. – Стоматология для всех. – 2007. – №4. – С.10-14
4. Чуйкин С.В., Акмалова Г.М. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение. – Казанский медицинский журнал. – 2014. – Том 95, №5. – С.680-687
5. Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., Чернышева Н.Д. Аспекты использования кортикостероидов при лечении красного плоского лишая слизистой оболочки рта. – Фундаментальные исследования. – 2015. – №1 (часть 5). – С.1052-1054

Кучеренко Л.И.¹, Беленичев И.Ф.², Биденко А.С.³

АНГИОЛИН - НОВЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ МЕТАБОЛИТОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ВЫРАЖЕННЫМ ВЛИЯНИЕМ НА ЭНДОТЕЛИЙ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СЕРДЦА

НПО «Фарматрон», Запорожский государственный медицинский университет, Украина

¹*Вице-президент НПО «Фарматрон». Доцент, д.фарм.н., зав. кафедрой фармацевтической химии.*

²*Профессор, д.мед.н., зав. кафедрой фармакологии и медицинской рецептуры.*

³*Ст. лаборант кафедры фармацевтической химии.*

Беленичев И.Ф., Кучеренко Л.И., Биденко А.С.

Ангиолин - новый представитель метаболитотропных препаратов с выраженным влиянием на эндотелий сосудов головного мозга и сердца

Целью нашей работы была разработка и создание нового эффективного метаболитотропного эндотелиопротектора, который в дальнейшем планируется применять при сердечно-сосудистых заболеваниях с целью коррекции эндотелиальной дисфункции и энергетического метаболизма головного мозга и миокарда.

Материалы и методы: Проводя химическую модификацию молекулы препарата-лидера тиотриазолина, нами были получены новые катионно-анионные активные молекулы. Наиболее активным явилось соединение, сочетающее в своей молекуле структурные фрагменты тиотриазолина и аминокислоты лизина, имеющей характеристики депрессанта ЦНС с антисудорожным действием, осуществляемым через усиление аффинности ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса. На основе этого соединения был создан новый препарат «Ангиолин» (раствор для инъекций и таблетки), у которого, в отличие от тиотриазолина, появились новые свойства.

«Ангиолин» проявляет выраженные кардиопротективные, эндотелиопротективные, нейропротективные, энерготропные, антиоксидантные, противовоспалительные и противовоспалительные свойства.

Результаты и обсуждение: Кардиопротективные свойства препарата направлены на повышение выживаемости кардиомиоцитов в период острой ишемии миокарда, улучшение показателей ЭКГ. «Ангиолин» улучшает показатели кардиогемодинамики в условиях острой ишемии миокарда – нормализует систолическое артериальное

давление, уменьшает проявления ишемической дисфункции левого желудочка – повышает давление в левом желудочке, увеличивает рабочие и систолические индексы сердца, снижает общее периферическое сопротивление сосудов. При стенокардии и инфаркте миокарда «Ангиолин» улучшает энергетический метаболизм миокарда, интенсифицируя аэробные реакции образования АТФ, активизирует компенсаторный малат - аспартатный шунт образования АТФ. Препарат активизирует глутатионовое звено тиол-дисульфидной системы, снижает образование активных форм кислорода, снижает накопление маркеров оксидативного и нитрозирующего стресса.

Вывод: был разработан и создан новый эффективный метаболитотропный эндотелиопротектор, который в дальнейшем планируется применять при сердечно-сосудистых заболеваниях с целью коррекции эндотелиальной дисфункции и энергетического метаболизма головного мозга и миокарда.

Belenichev I.F., Kucherenko L.I., Bidnenko O.S.

Angiolin - is a new representative of metabolitotropic drugs with pronounced effect on the vascular endothelium of the brain and heart

The aim of our study was to develop and create a new effective metabolitotropic endothelium protector which is planned to use in treatment of cardiovascular diseases with the purpose of correction of endothelial dysfunction and energy metabolism of the brain and myocardium.

Materials and Methods: Through chemical modification of drug-leader Thiotriazoline molecule, we have obtained new cation-anion active molecules. The compound, which combined in its molecule structural fragments of Thiotriazoline and amino acid lysine and which had the characteristics of CNS depressants with anticonvulsive effects realized by enhancing of the affinity of the GABA-benzodiazepine receptor complex proved to be the most active. On the basis of this compound new medicine "Angiolin" (solution for injection and tablets) was developed, which, as compared with Thiotriazoline, showed new properties.

"Angiolin" shows pronounced cardioprotective, endothelium protective, neuroprotective, energotropic, antioxidant, anti-ischemic and anti-inflammatory activity.

Results and Discussion: Cardioprotective properties of the drug enhance the survival of cardiomyocytes during acute myocardial ischemia and improve the ECG parameters. "Angiolin" improves cardiac hemodynamics in acute myocardial ischemia that is normalizes systolic blood pressure, reduces the manifestations of left ventricular ischemic dysfunction - increases the pressure in the left ventricle, increases cardiac work and systolic indices, reduces the total peripheral vascular resistance. In angina pectoris and myocardial infarction "Angiolin" improves myocardial energy metabolism, intensifying the aerobic reactions of ATP formation, activates compensatory malate-aspartate shuttle of ATP formation. The drug activates the glutathione link of thiol-disulfide system, reduces the formation of active forms of oxygen, reduces the accumulation of oxidative and nitrosating stress markers.

Conclusion: New effective metabolitotropic endothelium protector was designed and developed which is planned to use in treatment of cardiovascular diseases with the purpose of correction of endothelial dysfunction and energy metabolism of the brain and myocardium.

Патология сердечно-сосудистой системы остается основной причиной смертности населения как в мире, так и в нашей стране. Одно из первых мест среди причин развития сердечной недостаточности занимает ИБС и одно из ее грозных проявлений – инфаркт миокарда. Также ежегодно в мире переносят инсульт около 6 млн. человек, из них 4,7 млн. умирает. Поэтому разработка средств лечения патологий сердечно-сосудистой системы является актуальной задачей современной медицины. Несмотря на постоянные усилия по оптимизации лечения заболеваний ЦНС и сердечно - сосудистой системы, проблема все еще является нерешенной. С учетом растущей стоимости медицинской помощи, сопутствующих социальных проблем актуальна разработка и внедрение новых подходов, методов, схем лечения, способствующих реальному повышению клинической эффективности проводимой терапии. Важным элементом решения данной комплексной проблемы является создание новых высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов, применение которых приводило бы к улучшению качества и продлению жизни, а также к уменьшению осложнений. Многолетние исследования в ряду производных 1,2,4-триазола, которые проводились на НПО «Фарматрон», позволили среди 10000 тысяч соединений выявить одно, ставшее впоследствии препаратом «Тиотриазолин». Тиотриазолин в настоящее время занял достойное место в арсенале метаболитотропных средств. Тиотриазолин обладает широким

спектром фармакологической активности - антиоксидантной, мембраностабилизирующей, противоишемической, антиаритмической, иммуномодулирующей, противовоспалительной, гепатопротективной, кардиопротективной [1,2].

В настоящее время, учитывая роль оксидативного стресса в механизмах повреждения клетки при большинстве заболеваний человека, практически обязательным является включение антиоксидантов в комплекс медикаментозного лечения с целью потенцирования действия средств базовой терапии. Кроме этого, учитывая ряд серьезных побочных эффектов базовых средств, направленных на нарушение тонких звеньев метаболизма органов и тканей, включение в комплексную терапию антиоксидантов может повысить безопасность предлагаемого медикаментозного лечения. В этой связи, одним из перспективных подходов в разработке лекарственных средств, создаваемых на НПО «Фарматрон», является связывание действующих веществ в молекулярный комплекс с совместимыми по физико-химическим и фармакологическим характеристикам антиоксидантами или метаболитами, и создание препарата на основе фиксированной комбинации, что обеспечивает защиту базового препарата от быстрого метаболизма в организме и улучшает его транспорт через биологические мембраны. Такой подход к созданию комбинированных препаратов определяет и их более высоко-

кую, по сравнению с применением в виде отдельных компонентов комплексного лечения, терапевтическую эффективность, и позволяет пролонгировать эффект действующего вещества за счет повышения аффинности к рецептору органа-мишени. Результатом этого направления явилось создание двух комбинированных препаратов – тиодарона и тиоцетама. Удачным примером создания антиангинальных препаратов на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами является препарат «Тиодарон», где в качестве антиоксидантного компонента неслучайно был выбран тиотриазолин, а в качестве основного базового средства – антиаритмический и антиангинальный препарат амиодарон. На основе фиксированной комбинации тиотриазолина и пирацетама был создан эффективный ноотропный и нейропротективный препарат «Тиоцетам», широко применяемый в неврологической, геронтологической, педиатрической и психиатрической практике. Тиоцетам удачно сочетает в своем действии ноотропное, мнемотропное, антигипоксическое действие пирацетама с антиоксидантным, противоишемическим, адаптогенным эффектом тиотриазолина [2,3].

Многочисленные экспериментальные данные и результаты клинического применения тиотриазолина и его комбинированных лекарственных форм позволили выявить структурные фрагменты молекул, определяющих наличие и силу противоишемической, антиоксидантной, нейропротективной, кардиопротективной и энерготропной активности. Анализ взаимосвязи «структура-активность» позволил определить перспективное направление создания новых биологически активных молекул на основе 1,2,4-триазола.

Целью нашей работы была разработка и создание нового эффективного метаболитотропного эндотелиопротектора катионно-анионного действия, содержащего фрагмент тиотриазолина и незаменимой кислоты лизина, который в дальнейшем планируется применять при сердечно-сосудистых заболеваниях с целью коррекции эндотелиальной дисфункции и энергетического метаболизма головного мозга и миокарда.

Материалы и методы: При проведении химической модификации молекулы препарата-лидера тиотриазолина нами были получены новые катионно-анионные активные молекулы. Наиболее активным явилось соединение, сочетающее в своей молекуле структурные фрагменты тиотриазолина и аминокислоты лизина, имеющей характеристики депрессанта ЦНС с антисудорожным действием, осуществляемым через усиление аффинности ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса. На основе этого соединения был создан новый препарат «Ангиолин» (раствор для инъекций и таблетки) [4,5].

«Ангиолин» проявляет выраженные кардиопротективные, эндотелиопротективные, нейропротективные, энерготропные, антиоксидантные, противоишемические и противовоспалительные свойства.

Результаты и обсуждение: Кардиопротективные свойства препарата направлены на повышение выживаемости кардиомиоцитов в период острой ишемии миокарда, улучшение показателей ЭКГ. «Ангиолин» улучшает показатели кардиогемодинамики в условиях острой ишемии миокарда – нормализует систолическое артериальное давление, уменьшает проявления ишемической дисфункции левого желудочка – повышает давление в ле-

вом желудочке, увеличивает рабочие и систолические индексы сердца, снижает общее периферическое сопротивление сосудов. При стенокардии и инфаркте миокарда «Ангиолин» улучшает энергетический метаболизм миокарда, интенсифицируя аэробные реакции образования АТФ, активизирует компенсаторный малат-аспартатный шунт образования АТФ. Препарат активизирует глутатионовое звено тиол-дисульфидной системы, снижает образование активных форм кислорода, снижает накопление маркеров оксидативного и нитрозирующего стресса.

Эндотелиопротективное действие «Ангиолина» при гипертонической болезни и стенокардии обусловлено его способностью регулировать образование NO, уменьшать образование пероксинитрита и гомоцистеина, повышать активность супероксиддисмутазы и NO-синтазы, увеличивать сохранность восстановленных тиольных групп и L-аргинина. При атеросклерозе, гипертонической болезни препарат повышает биодоступность NO, способен улучшать его транспортировку к клеткам-мишеням [6,7]. Назначение «Ангиолина» при ЧМТ и острых нарушениях мозгового кровообращения приводит к повышению выживаемости эндотелиоцитов сосудов капиллярной сети коры головного мозга и сосудистой стенки сосудов мозга, повышает количество пролиферирующих эндотелиоцитов, приводит к повышению коэффициента связывания эндотелиального фактора роста (VEGF) с эндотелием сосудов. При операциях на сосудах препарат сохраняет морфофункциональные параметры эндотелиоцитов, повышает содержание РНК в ядрах и цитоплазме эндотелиоцитов, активизирует их пролиферацию. Нейропротективные свойства «Ангиолина» обусловлены превращением L-лизина в пипеколиевую кислоту, которая усиливает аффинность ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, за счет этого снижает проявления глутаматной эксайтотоксичности. «Ангиолин» повышает выживаемость нейронов сенсомоторной зоны коры, повышает в них содержание РНК, снижает количество нейронов с признаками апоптоза и нейродегенерации в условиях ишемического и геморрагического инсульта, нормализует функционирование компенсаторного ГАМК-шунта, повышает уровень АТФ в тканях мозга [8].

При хронической сердечной недостаточности, кардиомиопатиях «Ангиолин» проявляет выраженные энерготропные, противоишемические, антигипоксические и метаболитотропные свойства. Препарат проявляет противовоспалительные свойства, снижает экспрессию провоспалительного цитокина – IL-1 b, стимулирует клеточный иммунитет. Профилактическое назначение «Ангиолина» повышает толерантность к физическим нагрузкам, нормализует энергетический метаболизм миокарда, уменьшает степень ишемического повреждения сердца в условиях острой физической гипоксии. По силе терапевтического действия «Ангиолин» превосходит референс-препараты – милдронат, пирацетам и триметазидин [9,10].

«Ангиолин» в качестве противоишемического и антиоксидантного средства с выраженным влиянием на эндотелий сосудов миокарда и головного мозга рекомендуется к применению при сердечно-сосудистых заболеваниях с целью коррекции эндотелиальной дисфункции и энергетического метаболизма. «Ангиолин» планируется к назначению в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность и дисгормональная кардиопатия),

атеросклероза, артериальной гипертензии, дилатационной кардиомиопатии, ожирении, сахарном диабете, гипергомоцистеинемии. Кроме того, препарат будет назначаться при пониженной работоспособности, физическом перенапряжении, в том числе у спортсменов, синдроме абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма), в комплексной нейропротективной терапии при черепно-мозговых травмах, мозговых инсультах, алкогольной энцефалопатии, токсическом и инфекционном поражении мозга.

Изучение общетоксического действия и специфической токсичности раствора для инъекций и таблеток «Ангиолина» не выявили побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем, кроветворения и иммунитета.

Вывод: На базе НПО «Фарматрон» разработан новый эффективный метаболитотропный эндотелиопротектор «Ангиолин», изучение общетоксического действия и специфической токсичности раствора и таблеток которого не выявило побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем, кроветворения и иммунитета. «Ангиолин» может применяться при сердечно-сосудистых заболеваниях для коррекции эндотелиальной дисфункции миокарда, а также в комплексной нейропротективной терапии черепно-мозговых травм, мозговых инсультов, дисциркуляторной энцефалопатии I и II ст.; для коррекции последствий мозговых инсультов; для лечения токсической (в т.ч. алкогольной) и гипоксической энцефалопатии; при острых и хронических отравлениях ЦНС и инфекционном поражении мозга.

Литература

- Бидненко А.С., Парнюк Н.В., Павлюк И.В., Беленичева О.И. Создание метаболитотропных эндотелиопротекторов – фокус на «Ангиолин» / Сборник тезисов. Материалы Первой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Проблемы разработки новых лекарственных средств». – М., 2013. – С.13.
- Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. Тиотриазолин - Запорожье, Львов: Наутилус, 2005.- 156 с.
- Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. Метаболитотропные препараты. -Запорожье, 2007.-309 с.
- Мазур И.А., Волошин Н.А., Визир В.А., Беленичев И.Ф. Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии. - Запорожье:Печатный мир, 2011.-303 с.
- Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение / Визир В.А., Волошин Н.А., Мазур И.А., Беленичев И.Ф. - Запорожье, 2006. - 34 с.
- Профіль фармакокінетики сполуки "Лізиній" у крові після парентерального введення / О.К. Ярош, І.А.Мазур, В.М.Бобков, Л.І.Кучеренко, О.І.Барчина, А.Г.Крисько, Г.В.Георгієвський, А.В. Волуй // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. - № 5 (30). - С. 93-98.
- Параметри фармакокінетики таблеток «Ангіолін» у крові щурів після перорального введення / О. К. Ярош, О. О. Нагорна, Л. І. Кучеренко, О. С. Бідненко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. - № 2 (38). - С. 64-69.
- Патент 2370492 РФ, МПК С 07 D 413/00 (2006.01). Лизиний 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат, проявляющий нейропротективное, ноотропное, кардиопротективное, эндотелиопротективное, противоишемическое, антиоксидантное, противовоспалительное противогипоксическое действие и обладающий низкой токсичностью / Мазур И.А., Беленичев И.Ф., Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Кучеренко Л.И., Волошин Н.А., Чекман И.С., Мамчур В.И., Горчакова Н.А., Георгиевский Г.В., Грошовый Т.А. (UA); - заявитель и патентообладатель ООО НПО «Фарматрон». - № 2007121014; заявл. 04.06.07; опубл. 20.10.09, Бюл. 29. Патент 86668 Украина, МПК С 07 D 249/08 (2009.01), А 61 К 31/4196, А 61 Р 9/00, А 61 Р 9/10 (2009.01), А 61 Р 25/28 (2009.01). Лізіній 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат / Мазур І.А., Беленічев І.Ф., Колеснік Ю.М., Абрамов А.В., Кучеренко Л.І., Волошин М.А., Чекман І.С., Мамчур В.І., Горчакова Н.О., Георгієвський Г.В., Грошовий Т.А.; заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». - № а200705865; заявл. 25.05.07; опубл. 12.05.09, Бюл. 9.
- Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М.Колесник, Л.И. Кучеренко. - Донецк: Изд-й Дом Заславского, 2008. - 264 с.
- Экспрессия васкулоэндотелиального фактора роста, и характеристика эндотелиоцитов сосудов головного мозга животных с церебральной ишемией: фармакологические эффекты нового метаболитотропного препарата «Лизиний» / Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Кучеренко Л.И., Бухтиярова Н.В. // Патология. - 2011. - №2, т.8. - С.89-95.
- Ефекти нового ендотеліопротектора «Лізіній» на систему глутатіону та NO-синтазну активності у головному мозку за умов гострої церебральної ішемії / Беленічев І.Ф., Мазур І.А., Кучеренко Л.І. // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2011. - №3 (22). - С.40-45.
- Effect of spin trapping compound PBN and Thiotriazoline on the outcome from experimental middle cerebral artery occlusion / Ihor Belenichev, Ivan Mazur, Nina Buhtiyarova, Lyudmyla Kucherenko // Molecular Pharmacology.- October - December 2010. - Vol. 1, Issue 3. - P. 90-95.
- Influence of Antioxidants on Delayed Mecanisms of Neuron Injury in Ischemia Conditions / Ihor Belenichev, Ivan Mazur, Nina Buhtiyarova, Lyudmyla Kucherenko, Sergey Pavlov // 2 nd Internathional Conference on Drug Discovery and Therapy. - Dubai, UAE. - 2010. - 1-4 Feb.- Abstract. - 21 p.
- Functional nitric oxide conjugate systems state/restored heart thiols of rats in modeling isadrine-pituitrin's myocardial infarction using metabolite-tropic cardioprotector "Angiolin" /Igor F. Belenichev, Lyudmila I. Kucherenko, Elena A. Nagornaya, Ivan A. Mazur, Alexander S. Bidnenko, Nina V. Bukhtiyarova, Nikolay A. Avramenko / International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. - January – February 2015. - P. 15.