

Результаты и их обсуждение

При внутривенном введении профетура в дозе 10 мг/кг уровень артериального давления на 2-й минуте повысился с $113,4 \pm 7,1$ мм рт. ст. до 181 ± 8 мм рт. ст., то есть на 59,6% по сравнению с исходными данными. Продолжительность гипертензивного эффекта составила более 1,5 часа.

После введения профетура на фоне действия гексаметония, уже на 2-й минуте, уровень артериального давления повысился с $43,9 \pm 6,2$ до $103,4 \pm 7,8$ мм рт. ст., то есть на 135,5% по сравнению с данными, полученными при применении ганглиоблокатора.

Полученные результаты показали, что испытуемый препарат профетур обладает выраженным гипертензивным и антигипотензивным действием.

Потребление кислорода организмом при применении профетура снижается уже на 10-й минуте, достигая на 90-й минуте 65% от начального уровня.

На фоне действия L-аргинина, фенилэфрин осуществляет лишь $21,84 \pm 2,2\%$ от своего исходного уровня сокращения колец аорты, в то время как производный изотиомочевины способствует увеличению сокращения вызванного фенилэфрином и устраняет эффект L-аргинина.

Выводы

1. Профетур обладает выраженным гипертензивным и антигипотензивным действием.
2. Профетур снижает потребление кислорода организмом.
3. Производные изотиомочевины угнетают NO-синтазу.

Доклиническая фармакологическая оценка мутагенных свойств субстанции коэнзима Q10

А.Л.Коротаева, В.П.Левицкая, О.Л.Малиновская

Лаборатория лекарственной токсикологии НИИ экспериментальной кардиологии ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России», Москва

С каждым годом существенно возрастает количество публикаций, содержащих результаты экспериментального изучения и успешного применения коэнзима Q10 при различной патологии. Коэнзим Q10 относится к витаминоподобным веществам. Наиболее изученной функцией коэнзима Q10 в живых организмах является его участие в работе дыхательной электрон-транспортной цепи (Mitchell P, 1976) Другой важнейшей функцией коэнзима Q10 в организме является антиоксидантная защита. Коэн-

зима Q10 – единственный липидорастворимый антиоксидант, способный синтезироваться в организме человека и животных, а также постоянно регенерироваться из окисленной формы с помощью ферментных систем (Mellors et al, 1966). Важность вышеуказанных свойств коэнзима Q10 для процессов жизнедеятельности клеток различных органов, особенно таких высокоэнергопотребляющих как сердце, привлекает внимание возможностью клинического применения коэнзима Q10 в комплексной тера-

пии заболеваний сердечно-сосудистой системы, требующей длительных назначений препаратов.

Цель работы – изучить мутагенные свойства субстанции коэнзима Q10 (Кудесан, ЗАО «Аквион») путем учета генных мутаций на микроорганизмах в тесте Эймса, учета доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей, учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих и изучением ДНК-повреждающего действия в SOS-хромотесте.

Материалы и методы

При учете генных мутаций на микроорганизмах в тесте Эймса использован чашечный метод учета мутаций, предложенный Ames et al (1984) в модификации, описанной в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Москва, 2000), рекомендованном фармакологическим государственным комитетом МЗ РФ по тестированию препаратов на стадии их доклинического изучения. В качестве индикаторных микроорганизмов использовали штаммы *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1537. Исследовали концентрации препарата от 0,1 до 1000 мкг на чашку.

Эксперименты по учету доминантных летальных мутаций проводили в зародышевых клетках мышей-гибридов F1 (CBAxCS7B16). Исследуемая субстанция вводилась самцам внутрижелудочно однократно, в дозе 300 мкг/кг, в 100 раз превышающей рекомендуемую высшую суточную.

С целью учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих были проведены эксперименты на мышах-гибридах F1 (CBAxCS7B16).

Препарат вводили внутрижелудочно в дозе 300 мкг/кг (однократно) и 30 мкг/кг (4 дня). Животных забивали через 6 часов после последнего введения препарата. За один час до забоя мышам внутрибрюшинно вводили колхицин («SERVA») в дозе 4,8 мкг/кг. Метафазы в клетках костного мозга анализировали на наличие в них хромосомных aberrаций по рекомендациям ВОЗ.

SOS-хромотест проведен с помощью автоматического микробиологического анализатора «Биоскрин» (Labsystems, Финляндия). Была проверена возможность исследуемого препарата активировать SOS-систему как в условиях метаболической активации микросомальной фракции печени крыс (S9), так и без нее. Исследовали 10 концентраций препарата в разведении 1/2 (максимальная концентрация 5 мг/мл).

Результаты и их обсуждение

При учете генных мутаций на микроорганизмах в тесте Эймса показано, что коэнзим Q10 в исследуемых концентрациях не вызывает увеличения количества ревертантов в используемых штаммах.

В результате оценки потенциально мутагенных свойств коэнзима Q10 в экспериментах по учету доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей-гибридов F1 (CBAxCS7B16) показано, что уровень постимплантационных потерь у животных, подвергшихся воздействию субстанции препарата, не превышал данные показатели у животных контрольных групп в стадии зрелых спермиев и поздних сперматидов.

Результаты учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей-

гибридов F1 (CBAxС57Bl6) не выявили статистически достоверных различий в уровне хромосомных аббераций в клетках костного мозга мышей, подвергшихся воздействию коэнзима Q10 в испытанных дозах, по сравнению с контролем.

С целью изучения влияния Кудесана на систему репарации ДНК был проведен SOS-хромотест с помощью автоматического микробиологического анализатора «Биоскрин» (Labsystems, Финляндия). Была проверена способность исследуемого препарата активировать SOS-систему как в условиях метаболической активации микросомальной фракции печени крыс (S9), так и без нее. Исследовали 10 концентраций препарата в разведении 1/2 (максимальная концентрация 5 мг/мл).

Результаты SOS-хромотеста показали, что коэнзим Q10 ни в одной из исследованных концентраций не вызывает активации системы репарации ДНК у *E.coli* PQ37, т.е. не обладает ДНК-повреждающим действием, и, следовательно, не является потенциальным канцерогеном.

Выводы

В результате проведенных исследований установлено, что коэнзим Q10 ни в одном из испытанных тестов не проявляет мутагенных свойств, не обладает ДНК-повреждающим действием и, следовательно, не является потенциальным канцерогеном.

Определение раздражающего действия и острой токсичности иммобилизованных форм бактерий

А.В.Корочинский, И.А.Савенко, А.В.Сергиенко, М.Н.Ивашев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Одним из главных механизмов защиты от колонизации условно патогенными микроорганизмами является присутствие в биотопе эндогенной микрофлоры. Очень важным фактором защиты является и то, что представители нормофлоры продуцируют бактериоцины, лизоцим и другие, биологически активные и антибиотикоподобные вещества, обуславливающие антагонистическую активность этих бактерий. Важнейшим механизмом колонизационной резистентности является конкурентоспособность микроорганизмов за область обитания – экологическую нишу [1].

В настоящее время дисбактериозы кишечника в разных формах встречаются

достаточно часто не только при острых и хронических заболеваниях ЖКТ, но и при других болезнях [3].

Биологические бактериальные препараты – пробиотики являются наиболее физиологичными для коррекции микрофлоры и профилактики дисбиотических изменений.

Дозирование препаратов варьирует в пределах от 1×10^7 до 1×10^{10} КОЕ. Внесение столь высокого количества стартовых культур связано с негативным воздействием губительных факторов различного генеза. Решить данную проблему можно посредством использования адсорбционной и пространственной иммобилизации бактерий в мягких услови-