

48 (39,0), незначне покращення у 21 (17,1). Не з'явилися для контрольного обстеження 11 пацієнтів (8,9%). При проведенні комбінованого лікування клінічне одужання було виявлено у 34 хворих (18,1%), значне покращення - у 92 (48,9%), помірне покращення - у 35 (18,6%), незначне покращення - у 15 (8, 0%); результати не були з'ясовані у 12 пацієнтів (6,4%). Проведені нами дослідження засвідчили, що більш ефективним методом лікування хворих на ХР є комбіноване лікування з використанням глутоксиму.

Ключові слова: хронічний риніт, вазотомія, септопластика, конхотомія, лікування, ефективність, глутоксим.

Стаття надійшла 1.03.2016 р.

improvement - in 48 (39.0), a slight improvement in 21 (17.1). Not appeared for a control examination of 11 patients (8.9%). In conducting the combination therapy clinical recovery was observed in 34 patients (18.1%), a significant improvement - in 92 (48.9%), moderate improvement - in 35 (18.6%), a slight improvement - in 15 (8, 0%); results were not cleared in 12 patients (6.4%). Our studies have shown that more effective treatment of patients with XP are combined treatment with hlutoksyumu.

Key words: chronic rhinitis, vasotomiya, septoplasty, konhotomiya, treatment efficiency, Glutoksim.

Рецензент Безшапочний С.Б.

УДК 615.214+615.357:004.001.57:616.832-004.2-092.9

О. О. Нефьолов, В. Й. Мамчур, В. Б. Ларіонов, С. М. Дронов
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ

КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ СУМІСНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЦИТИКОЛІНУ З МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОНОМ ЗА УМОВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Комбіноване застосування фізіологічно активних сполук направлене на оптимізацію їх сумісного фармакотерапевтичного ефекту. Разом з тим, успішне застосування комбінованих лікарських форм може обмежуватися взаємодією їх складових на фізико-хімічному, фармацевтичному і біологічному рівнях (фармакологічна взаємодія) і вимагає попередньої оцінки можливої взаємодії і потенційної сумісності окремих фармацевтичних інгредієнтів. Нами проведений аналіз результатів власних досліджень, що відображають порівняльну характеристику впливу ряду засобів нейропротективно-антиоксидантного комплексу на неврологічний статус, умовно-рефлекторну активність, поведінкові реакції шурів, процеси енергозабезпечення і функціональний стан мітохондрій нейронів кори головного мозку та гістоморфометричні показники його утворень за умов експериментального еквівалента розсіяного склерозу. Показано, що поєднане застосування цитиколіну і метилпреднізолону сильніше зменшує вираженість неврологічних порушень у порівнянні з групою, що одержувала базову гормональну терапію. Аналіз кислотнo-лужних властивостей проводився за допомогою програми ACD / pKa DB. Молекулярна маса, розчинність, ліпофільність визначалися адитивними методами з використанням комп'ютерних програм. В представленій комбінації «метилпреднізолон-цитиколін» відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі) і на рівні фармакокінетичних стадій. Також від спільного застосування метилпреднізолону з цитиколіном слід очікувати посилення його стимулюючої дії. Виходячи з відмінностей в періодах напіввиведення, а також непрямого (опосередковано через метаболічні процеси) механізми розвитку терапевтичного ефекту розглянутих сполук, з фармакокінетичної точки зору комбінація метилпреднізолону з цитиколіном є безпечною та ефективною.

Ключові слова: розсіяний склероз, фармакотерапія, фармакокінетика, комп'ютерне моделювання.

Робота є фрагментом НДР «Системна фармакологія неопіоїдних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку за умов патологічних станів» (ДР № 0114U000935).

Комбіноване застосування фізіологічно активних сполук направлене на оптимізацію їх сумісного фармакотерапевтичного ефекту, що передбачає ослаблення побічних реакцій інгредієнтів, зменшення їх доз за умов потенційного синергізму використовуваних компонентів і збільшення зручності прийому готових лікарських форм. Разом з тим, успішне застосування комбінованих лікарських форм може обмежуватися взаємодією їх складових на фізико-хімічному, фармацевтичному і біологічному рівнях (фармакологічна взаємодія) і вимагає попередньої оцінки можливої взаємодії і потенційної сумісності окремих фармацевтичних інгредієнтів. Дана вимога може бути реалізованою з використанням підходів комп'ютерного моделювання, які враховують як взаємодію компонентів на хімічному рівні (утворення солей, перебіг реакцій конденсації, циклізації тощо), так і на рівні організму з урахуванням відомих механізмів розвитку біологічної відповіді.

Відомо, що в терапії ряду хронічних захворювань передбачається використання декількох лікарських засобів з різних фармакологічних груп, що сприяє розвитку фармацевтичної поліпрагмазії. З практичної точки зору, перспективним видається комбіноване використання препаратів, фармакологічні ефекти яких є однонаправленими, але розвиваються за рахунок різних фізіологічних механізмів або шляхом впливу на різні стадії патологічного процесу.

За даними ряду авторів [4, 9], при розсіяному склерозі досить часто розвивається «окислювальний стрес» з деструкцією білків на тлі зниження відновленого глутатіону. Активність захворювання статистично значимо корелює з показниками рівня перекисного окислення ліпідів

сироватки крові та супроводжується низькими показниками антиоксидантного захисту. При цьому дегенерація аксонів, обумовлена шкідливою дією вільних радикалів, домінує над запаленням і демієлінізацією. Очевидно, що розв'язання проблеми ефективного лікування таких пацієнтів може одержати свій розвиток при застосуванні адекватної нейропротективної та антиоксидантної терапії, який «розшиватиме» найбільш «вузькі місця» нейропротективного та антиоксидантного захисту. З урахуванням зазначених особливостей патогенезу захворювання, натеper перспективним напрямом терапії розсіяного склерозу все частіше розглядається нейропротекція, яка визначається як захист нейронів і глії від ушкодження, яке викликається екзо- або ендогенними шкідливими агентами чи процесами [1]. Нейропротекція при розсіяному склерозі повинна забезпечити профілактику нейроапоптозу, підтримку нервових та гліальних клітин, які гинуть, а також регенерацію ушкоджень та представляється як універсальний терапевтичний підхід в регуляції балансу імунних і нейротрофічних факторів за даної патології [3, 11]. Враховуючи сучасні стандарти нейропротекції при розсіяному склерозі, а також фармако-економічні показники (співвідношення вартість/ефективність), натеper оптимальну нейропротективну терапію захворювання з позицій практичної неврології проводять із залученням засобів протизапальної терапії, препаратів протидії апоптозу нейронів та олігодендроцитів, засобів гальмування глутаматної ексайтотоксичності, антиоксидантної та ремієлінізуючої терапії [10].

Нами проведений аналіз власних результатів власних досліджень, що відображають порівняльну характеристику впливу ряду засобів нейропротективно-антиоксидантного комплексу на неврологічний статус, умовно-рефлекторну активність, поведінкові реакції щурів, процеси енергозабезпечення і функціональний стан мітохондрій нейронів кори головного мозку та гістоморфометричні показники його утворень за умов експериментального еквівалента розсіяного склерозу [57]. Показано, що поєднане застосування цитиколіну і метилпреднізолону сильніше зменшує вираженість неврологічних порушень у порівнянні з групою, що одержувала базову гормональну терапію.

Можливо, екзогенний цитиколін, будучи нейропротекторним засобом, бере участь у біосинтезі мембранних фосфоліпідів нейронів, в першу чергу, фосфатидилхоліну (лецитину). Фосфоліпіди формують структурно-функціональну основу нейрональних мембран, які забезпечують діяльність нервових клітин і мозку в цілому (підтримання іонного балансу і активності мембранних ферментів, забезпечення проведення нервового імпульсу тощо). Цитиколін при екзогенному введенні швидко гідролізується в організмі на циркулюючі цитидин і холін, з яких після всмоктування в системний кровотік ресинтезується ЦДФ-холін. Основним механізмом дії цитиколіну, що визначає його нейропротекторні властивості, є забезпечення збереження зовнішніх і внутрішніх (цитоплазматичних та мітохондріальних) нейрональних мембран, насамперед, шляхом ослаблення активності фосфоліпази А₂, активації нейрональних мітохондріальних цитохромоксидаз та інгібування глутамат-індукованого апоптозу [6, 7]. Найбільш оптимальним засобом нейропротекції при ЕАЕ за умов терапії метилпреднізолоном є цитиколін, який найбільш ефективно попереджає розвиток неврологічних порушень і статистично достовірно, в 3,3 - 4 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю зменшує тяжкість і тривалість перебігу експериментального еквіваленту розсіяного склерозу у тварин [8].

Метою роботи було прогнозування можливості комбінованого використання метилпреднізолону (як основного засобу базової терапії РС) та цитиколіну за умов ЕЕРС.

Матеріал та методи дослідження. Аналіз кислотно-лужних властивостей проводився за допомогою програми ACD / pKa DB [11]. Молекулярна маса, розчинність, ліпофільність визначалися адитивними методами з використанням комп'ютерних програм [13, 14, 15]. Типи біомішеней (рецептори, ферменти, транспортери) були визначені з використанням відповідних літературних джерел [2].

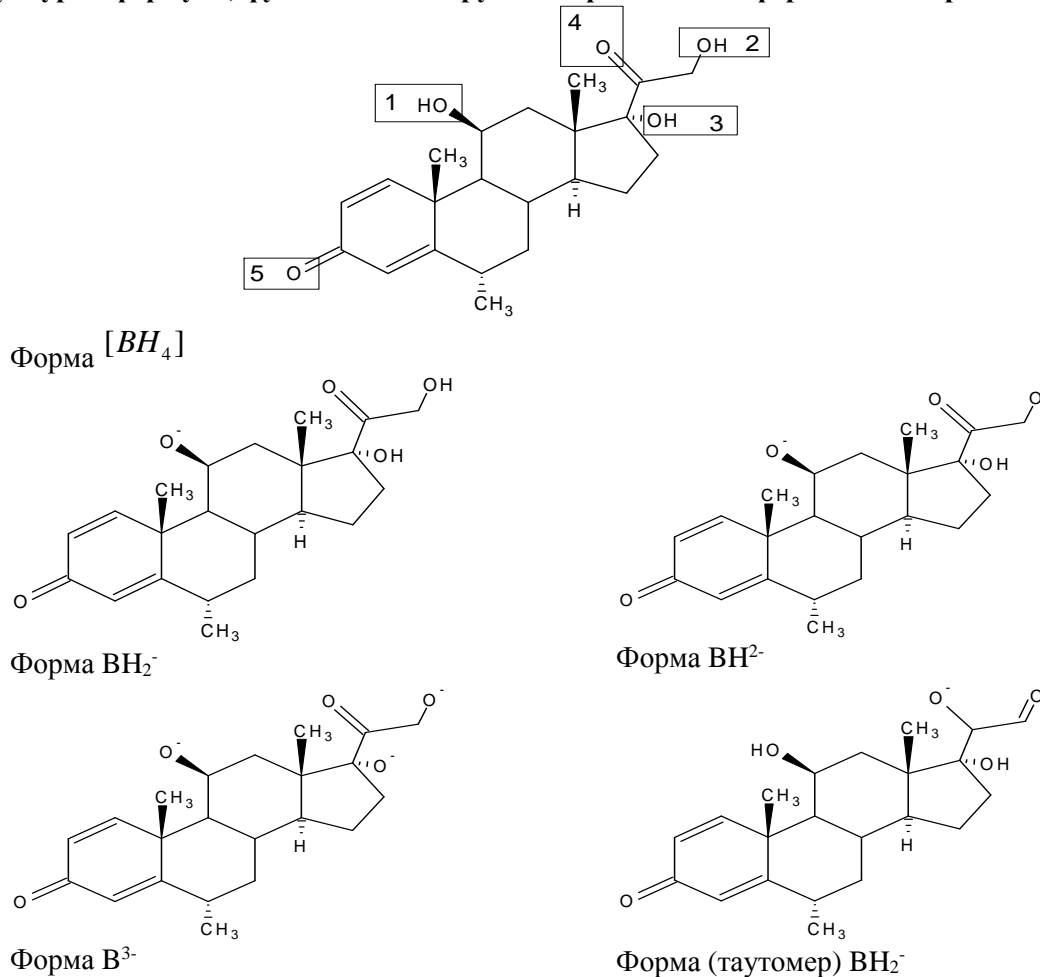
Результати дослідження та їх обговорення. Взаємодія молекул на молекулярному рівні визначається їх хімічною будовою, наявністю і реакційною здатністю певних функціональних груп, враховуючи провідний характер електростатичної взаємодії (формування дисоціюючих солей / цвіттеріонів форм, протонування / депротонування в лімітуючих стадіях таутомірних перетворень тощо). Утворення катіонних / аніонних форм, залежне від умов рН середовища, слід визнати одним з провідних факторів, що обумовлюють можливість взаємодії розглянутих комбінаторних з'єднань.

В подальшому проведений аналіз функціональних груп та реакційної спроможності дослідних сполук. Так, у молекулі метилпреднізолону присутні п'ять потенційних

функціональних груп - три гідроксильні (1-3) і дві карбонільні (4,5), що припускає можливість його протонування / депротонування і кислотно-лужні властивості. Рухливість протона зазначених гідроксильних груп, а також здатність до таутомерії сумарно припускають наявність існування п'яти протолітичних форм (табл. 1).

Таблиця 1

Структурна формула, функціональні групи та протолітичні форми метилпреднізолону



Високі значення констант іонізації наведених форм (табл. 2) вказують на переважне знаходження в неіонізованому вигляді, що відбивається на таких фізико-хімічних характеристиках, як коефіцієнти розподілу в системах, що містять гідрофільні і ліпофільні фази. Так, для неіонізованої форми (BH_3) величина ліпофільності ($\log P$) становить $1,99 \pm 0,54$, в результаті чого розрахована розчинність у воді, яка є найнижчою з усіх можливих протолітичних форм (0,13 г / л). Збільшення рН середовища і послідовне утворення заряджених форм (депротонування) призводять до збільшення гідрофільності молекули (внаслідок збільшення заряду і площі полярної поверхні, \AA^2), підвищенню розчинності у воді і пониженню величини $\log D$ (табл. 2) за рахунок збільшення кількості груп - акцепторів протонів.

Таблиця 2

Фізико-хімічні та кислотно-лужні властивості метилпреднізолону

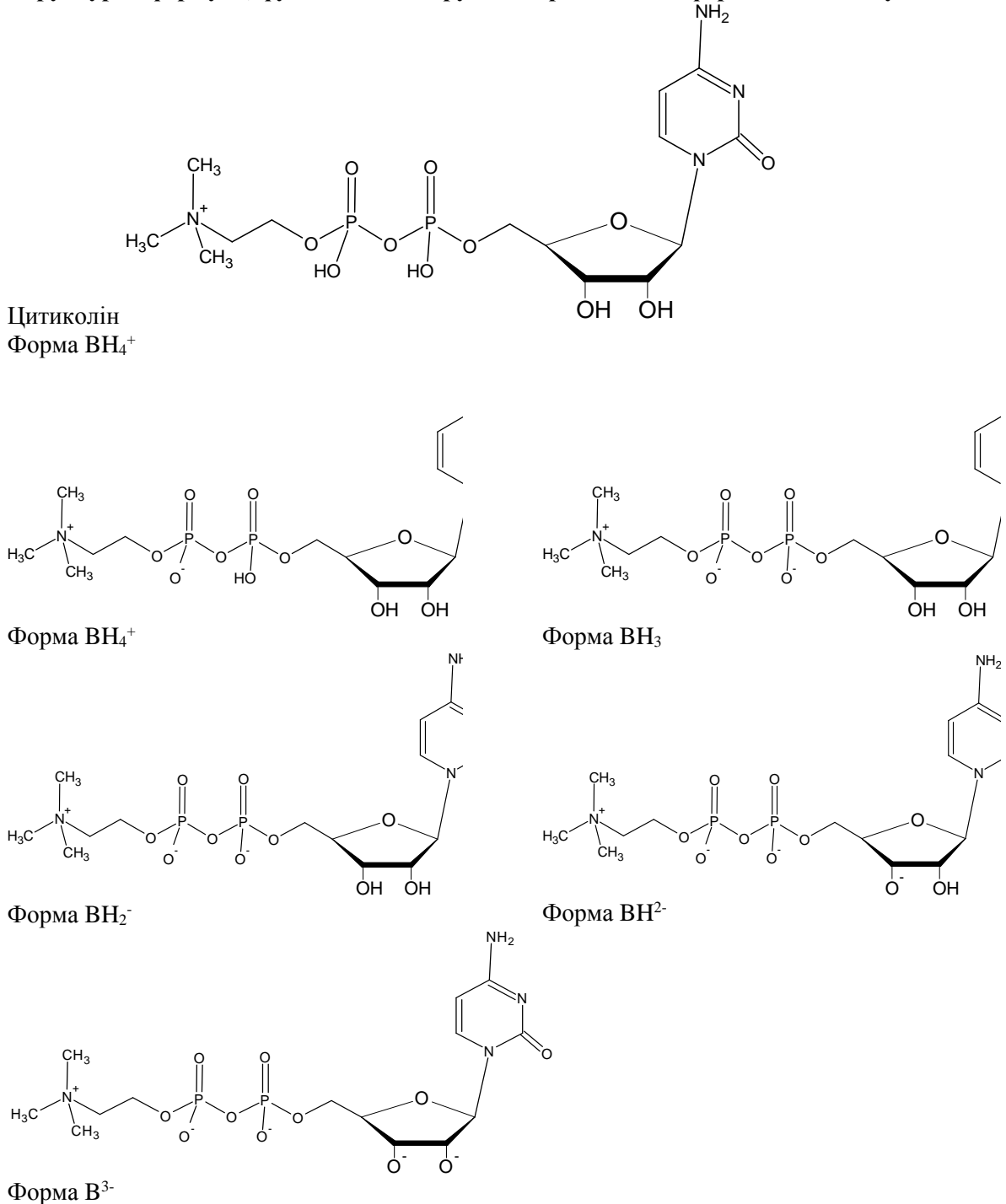
	BH_2^-	BH_2^-	BH_2^- (таутомер)	B^3-	BH_3
pKa	14,59±0,7	12,98±0,1	12,48±0,7	13,14±0,2	-
Розчинність, г/л (25 °C)	60,4	1,01	0,31	1,4	0,13
logD (logP)	-0,69	1,08	1,6	0,47	1,99±0,54
Кількість донорів протону	0	1	2	3	3
Кількість акцепторів протону	5	6	7	8	9

Слід зазначити, що розглянуті гідроксильні групи характеризуються слабкою кислотністю - величини pKa для них знаходяться вище 11, що обумовлено відсутністю суттєвих негативних індукційних ефектів та низькою рухливістю відповідних гідроксильних протонів. Як було зазначено раніше, для метилпреднізолону можлива таутомерія, що приводить до утворення

потенційної протолітичної форми BH_2^- (табл. 2); проте кислотність гідроксилу, що утворюється, статистично недостовірно відрізняється від величин pK_a інших гідроксильних груп. Можливість до таутомерії карбонільної групи в положенні 3 прегнанового скелету дуже низька, оскільки цей процес пов'язаний зі стерничими труднощами при переході від конформації «крісла» цієї частини молекули до планарної ароматичної структури.

Таблиця 3

Структурна формула, функціональні групи та протолітичні форми цитиколіну



Структура цитиколіну і наявність декількох функціональних груп обумовлює існування для нього шести основних протолітичних груп (табл. 3), з яких найбільш ймовірними є форми BH_4^+ , BH_3 , і BH_2^- , оскільки величини їх констант іонізації pK_a (табл. 4) припускають переважне існування в вигляді даних форм в діапазоні фізіологічного pH . Присутність зарядженого залишку холіну в молекулі обумовлює високу розчинність у воді і гідрофільний характер молекули, однак разом з тим не дає можливості провести теоретичний розрахунок величини його ліпофільності, для якої все ж відомо експериментальне значення (-7,07, табл. 4).

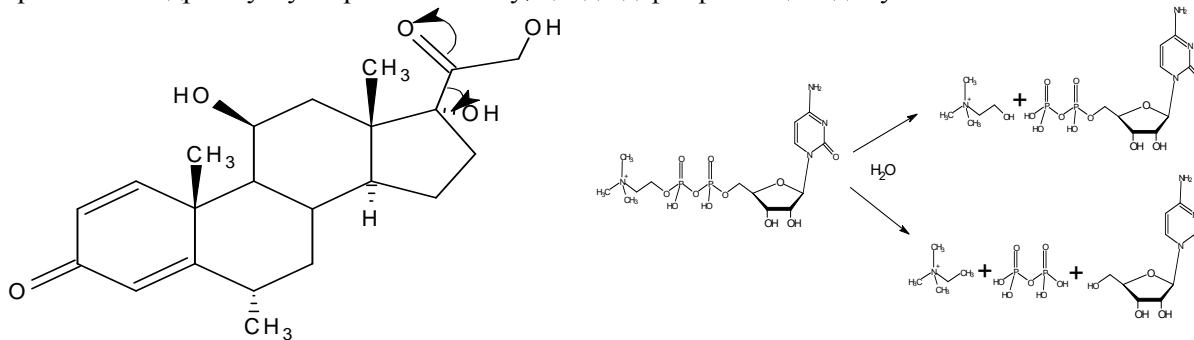
Фізико-хімічні та кислотно-лужні властивості цитиколіні

Форма	BH_4^+	BH_3	BH_2^-	BH^{2-}	B^{3-}
pKa	0,97±0,5	1,41±0,5	3,26±0,7	13,36±0,7	14,21±0,7
Розчинність, г/л (25 °С)	-7,07	-	-	-	-
logD (logP)	6	5	4	3	2
Кількість донорів протону	10	12	13	14	15

Четвертинний атом азоту залишку холіну не проявляє основних властивостей, електронна пара аміногрупи в кільці піримідину бере участь у сполученні, через що основні властивості даної групи знижені, а присутність залишку фосфорної кислоти (фрагмент пірофосфату) визначає переважно кислий характер даного з'єднання і можливість існування як в вигляді цвіттеріонів (внутрішньої солі), так і у вигляді інших солей (цитиколіні використовується в клінічній практиці найчастіше у формі натрієвої солі). Формально можливі протолітичні форми BH_2^- і B^{3-} в реальності не реалізуються, оскільки стійкі лише при високих значеннях рН, коли гідроліз вихідної молекули цитиколіні протікає з високим ступенем і швидкістю.

Наступним важливим етапом фармакокінетичного аспекту використання метилпреднізолону та цитиколіні став аналіз хімічних властивостей та можливої взаємодії. Гідроксильні групи в молекулі метилпреднізолону, як показано з розрахованих величин pKa, мають слабку кислотність, тому можливість протікання реакцій алкілування по них (припускаючи їх участь в реакціях нуклеофільного заміщення в якості алкоксиліруючих агентів) слід визнати мінімальною. Однак можливим є участь метилпреднізолону в реакціях нуклеофільного приєднання по карбонільній зв'язку аліфатичного заступника прегнанового кільця (положення 17).

Для цитиколіні, в силу хімічної структури і лабільності ефірних зв'язків, очікуваним є протікання гідролізу з утворенням холіну, цитидиндіфосфата і цитидину:



Фармакологічна взаємодія. Фармакологічна взаємодія розглянутих з'єднань може розвиватися на рівні зміни їх фармакокінетики (вплив на процеси всмоктування, розподілу, зв'язування з транспортними білками крові і компонентами тканин, конкуренція за специфічні системи метаболізму, і зміни кліренсу) і фармакодинаміки (вплив на суміжні або однакові рецепторні системи, потенціювання або зменшення фармакологічної відповіді через функціонального антагонізму). У процесі всмоктування можуть впливати речовини, перенесення яких здійснюється однаковими транспортними системами і які подібні за хімічною будовою (володіють ізостеричною структурою). Найчастіше активний транспорт характерний для ендогенних сполук, що є невід'ємним компонентом життєдіяльності організму, одержуваним ззовні (аліментарно). З цієї позиції близькими до природних сполук є метилпреднізолон (синтетичний аналог стероїдного гормону) та цитиколіні, що є аналогом ендогенного з'єднання (Na⁺-залежний транспортер для нуклеозидів виявляється на мембрані щіткової кайми ентероцитів по всій довжині тонкої кишки).

В цілому, враховуючи високу біодоступність зазначених сполук (табл. 5) також можна припустити істотну роль у процесах переносу простої дифузії, при якій взаємний вплив даних сполук на всмоктування одна одної є мінімальною. Витіснення з комплексу з білками плазми характерно тільки для тих сполук, які є високоліпофільними, тому в комбінації «метилпреднізолон-цитиколіні» цей тип взаємодії не відіграє суттєвої ролі.

Метилпреднізолон взаємодіє зі специфічними цитоплазматичними рецепторами, стимулює синтез специфічних мРНК та призводить до утворення ліпокортину, який гальмує активність фосфоліпази А2 і пригнічує вивільнення простагландинів, ендоперекисів, лейкотрієнів (фактори запалення). Пригнічує вивільнення циклооксигенази (ЦОГ), головним чином ЦОГ-2. Знижує

проникність капілярів, викликає стабілізацію мембран і зменшення виділення протеолітичних ферментів.

Таблиця 5

Фармакокінетична / фармакологічна характеристика препаратів

	<i>Метилпреднізолон</i>	<i>Цитиколін</i>
<i>Молекулярна маса</i>	374,47	488,11
<i>Період напіввиведення, T_{1/2}</i>	~2 часа	<2-5 часов
<i>Біодоступність</i>	80 % (п/о)	>95 %
<i>Зв'язування с білками плазми крові</i>	40-90 %	-
<i>Ферменти, які беруть участь в метаболізмі</i>	СУР3А4	Гідролази
<i>Механізм дії</i>	Взаємодія зі специфічним цитозольним кортикостероїдним рецептором. Вплив на синтез мРНК. Пригнічення активності фосфоліпази А ₂ , циклооксигенази (ЦОГ ₂), зменшення продукції факторів запалення	Метаботропний механізм дії. Участь в процесах синтезу ліпідних компонентів мембран (донор холіну). Специфічні рецепторні системи не виявлені

У високих дозах метилпреднізолон може підвищувати збудливість тканин мозку і сприяє зниженню порогу судомної готовності. Протишокову і антиоксидантну дію пов'язують з підвищенням артеріального тиску (за рахунок збільшення концентрації циркулюючих катехоламінів та відновлення чутливості до них адренорецепторів, а також вазоконстрикції), зниженням проникності судинної стінки, мембранопротекторними властивостями, активацією ферментів печінки, що беруть участь у метаболізмі ендо- та ксенобіотиків. Стимулює надлишкову продукцію соляної кислоти і пепсину в шлунку.

Цитиколін є природною сполукою, що містяться в організмі людини і природному раціоні, будучи джерелом холіну і цитидину. Володіє нейропротективною і ноотропною активністю. Стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів мембран нейронів, що сприяє поліпшенню функції мембран, в тому числі функціонуванню іонообмінних насосів і нейрорецепторів. У зв'язку з присутністю в якості постійної ендогенної сполуки в організмі і через складність кількісного визначення екзогенного і ендогенного цитиколіну, класичні фармакокінетичні дослідження провести неможливо. Переважний метаболізм препарату здійснюється через гідроліз до цитидину і холіну вже в просвіті кишечника з подальшою утилізацією різними біохімічними шляхами. Утворені метаболіти також володіють метаботропною активністю. Проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр, холін і цитидин надалі використовуються для ресинтезу цитиколіну, концентрація якого є лімітуючим фактором при біосинтезі фосфатидилхоліну. При його застосуванні також відзначається збільшення рівнів ацетилхоліну, норадреналіну та дофаміну в ЦНС. Сприяє уповільненню біодеградації сфінгомієліну (компонент клітинних мембран нейронів) і кардіоліпіну, відновлює активність Na⁺/K⁺-АТФ-ази та глутатіонредуктази, збільшуючи синтез глутатіону і виявляючи антиапоптичний ефект.

Висновок

В представленій комбінації «метилпреднізолон-цитиколін» відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі) і на рівні фармакокінетичних стадій. Також від спільного застосування метилпреднізолону з цитиколіном слід очікувати посилення його стимулюючої дії. Виходячи з відмінностей в періодах напіввиведення, а також непрямого (опосередковано через метаболічні процеси) механізми розвитку терапевтичного ефекту розглянутих сполук, з фармакокінетичної точки зору комбінація метилпреднізолону з цитиколіном є безпечною та ефективною.

Перспективи подальших досліджень. В рамках даного дослідження надалі представляється доцільним оцінити характер впливу комбінації-лідера «метилпреднізолон-цитиколін» на процеси енергозабезпечення і функціональний стан мітохондрій нейронів кори головного мозку у тварин з модельованим еквівалентом розсіяного склерозу.

Список літератури

1. Беленичев И.Ф. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник [и др.] // – Донецк: изд. Заславский А.Ю., -2009. – 262 с.
2. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология / Н.Я. Головенко // - Одесса, Астропринт. – 2004. – 720 с.
3. Евтушенко С.К. Современные подходы к лечению рассеянного склероза (II сообщение) / С.К. Евтушенко, И.Н. Деревянко // Международный неврологический журнал. – 2006. – №2(6). – С. 70 – 85.
4. Зыбина Н. Н. «Окислительный стресс» при рассеянном склерозе / Н.Н. Зыбина, Г.Н. Бисага, М.Ю. Фролова // Иммуноопосредованный ремитирующий рассеянный склероз. – СПб.: Роза мира, -2003. – С. 101 – 125.
5. Нефедов А. А. Опыт применения цитиколина в экспериментальной терапии моделированного аллергического

- энцефаломиелита / А.А. Нефедов, В.И. Мамчур // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип.2, Т. 4 (121). – С. 165-170.
6. Нефедов О.О. Аналіз впливу цитиколіну на безумовно-рефлекторну активність щурів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом / О.О. Нефедов // Хист. – 2015. – вип. 17. – С. 378.
7. Нефедов А. А. Возможности фармакологической коррекции когнитивных расстройств в условиях экспериментального эквивалента рассеянного склероза / А.А. Нефедов, В.И. Мамчур // Медичні перспективи. – 2015. – Т. XX, №2. – С. 4-11.
8. Нефедов О.О. Застосування цитиколіну як спосіб підвищення ефективності базової гормональної терапії розсіяного склерозу (експериментальне дослідження): інформаційний лист. – Вип. 8 з проблеми «Фармакологія» / О.О. Нефедов, В.І. Мамчур // – К. : Укрмедпатентінформ, -2015. – 4 с.
9. Одинак М. М. Новые подходы к антиоксидантной терапии при рассеянном склерозе/ М.М. Одинак, Г.Н. Бисага, И.В. Зарубина // Журн. неврологии и психиатрии. – 2002. – Спец. выпуск «Рассеянный склероз». – С. 72 – 75.
10. Одинак М. М. Нейропротекция при рассеянном склерозе / М.М. Одинак, Г.Н. Бисага // Нейроиммунология. – 2005. – Т. 3, №2. – С. 105 – 106.
11. Hohnfeld R. Neuroprotection in multiple sclerosis/ R. Hohnfeld, L. Kappost // – Cambridge Med. Pub., -2004. – 54 p.
12. ACD/pKaDB http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
13. Dissolution Methods, Food and Drug Administration http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.sfm?PrintAll=1/
14. DrugBank <http://www.drugbank.ca/drugs/>
15. PubChem substance <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Реферати

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СОВМЕСТНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИТИКОЛИНА С МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ В УСЛОВИЯХ ФАРМАКОТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА Нефедов А.А., Мамчур В.И., Ларионов В.Б., Дронов С.Н.

Комбинированное применение физиологически активных соединений направлено на оптимизацию их совместного фармакотерапевтического эффекта. Вместе с тем, успешное применение комбинированных лекарственных форм может ограничиваться взаимодействием их составляющих на физико-химическом, фармацевтическом и биологическом уровнях (фармакологическая взаимодействие) и требует предварительной оценки возможного взаимодействия и потенциальной совместимости отдельных фармацевтических ингредиентов. Нами проведен анализ результатов собственных исследований, отражающих сравнительную характеристику влияния ряда средств нейропротективного-антиоксидантного комплекса на неврологический статус, условно-рефлекторную активность, поведенческие реакции крыс, процессы энергообеспечения и функциональное состояние митохондрий нейронов коры головного мозга и гистоморфометрические показатели его образований в условиях экспериментального эквивалента рассеянного склероза. Показано, что сочетанное применение цитиколлина и метилпреднизолон сильнее уменьшает выраженность неврологических нарушений по сравнению с группой, получавшей базовую гормональную терапию. Анализ кислотно-щелочных свойств проводился с помощью программы ACD / pKa DB. Молекулярная масса, растворимость, липофильность определялись аддитивными методами с использованием компьютерных программ. В представленной комбинации «метилпреднизолон-цитиколлин» отсутствуют возможные взаимодействия как на физико-химическом уровне (при комбинации в лекарственной форме) и на уровне фармакокинетических стадий. Также от совместного применения метилпреднизолон с цитиколлина следует ожидать усиления его стимулирующего действия. Исходя из различий в периодах полувыведения, а также косвенном (опосредованно через метаболические процессы) механизме развития терапевтического эффекта рассмотренных соединений, с фармакокинетического точки зрения комбинация метилпреднизолон с цитиколлина является безопасной и эффективной.

Ключевые слова: рассеянный склероз, фармакотерапия, фармакокинетика, компьютерное моделирование.

Стаття надійшла 20.03.2016 р.

COMPUTER SIMULATION OF COOPERATIVE ACTION OF CITICOLINE WITH METHYL- PREDNISOLONE PHARMACOTHERAPY UNDER MULTIPLE SCLEROSIS Nefedov A.A., Mamchur V.I., Larionov V.B., Dronov S.M.

Combined use of physiologically active compounds directed at optimizing their joint of pharmacotherapeutic effect. However, the successful use of combined dosage forms may be limited by the interaction of their constituents on physico-chemical, pharmaceutical and biological levels (pharmacological interaction) and requires a preliminary assessment of possible interactions and potential compatibility of certain pharmaceutical ingredients. We analyzed the results of their research, reflecting the comparative description of the impact of facilities of neuroprotective, antioxidant complex in neurological status, conditioned reflex activity, behavioral reactions of rats processes of energy and functional state of mitochondria of neurons in the cerebral cortex and histomorphometrical allowing the entities under the experimental equivalent multiple sclerosis. It is shown that the combined use of citicoline and methylprednisolone strongly reduces the severity of neurological disorders compared to the group receiving hormone therapy base. Analysis of the acid-alkaline properties was conducted using ACD / pKa DB. The molecular weight, solubility, hydrophobicity determined additive methods using computer programs. The presented combination of "methylprednisolone, citicoline" no possible interactions both on physical and chemical level (in a combination dosage form) and the pharmacokinetic level stages. Also on the joint use of citicoline methylprednisolone expect strengthening its stimulating action. Based on the difference in half-life, and indirect (indirectly through metabolic processes) mechanism of the therapeutic effect of the compounds examined, with pharmacokinetic standpoint of methylprednisolone combination of citicoline is safe and effective.

Key words: multiple sclerosis, pharmacotherapy, pharmacokinetics, computer simulation.

Рецензент Запорожець Т.М.