Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

# МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**КУХАР Олег Павлович**

УДК 615.281.615.035.1:615.076.7]−092.9

**НЕЙРОТРОПНІ ЕФЕКТИ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ СУМІСНОМУ ВВЕДЕННІ З АНАЛЬГЕТИКАМИ І НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ**

14.03.05. – фармакологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

 дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2008

 Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України на кафедрі фармакології, клінічної фармакології та технології лікарських засобів

**Науковий** **керівник:** доктор медичних наук, професор ***МАМЧУР* *Віталій Йосипович****,* Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри фармакології, клінічної фармакології та технології лікарських засобів

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор, ***ЯКОВЛЄВА Лариса***

 ***Василівна***,Національний фармацевтичний університет МОЗ України,

 завідувач кафедри фармакоекономіки

 доктор медичних наук, професор ***САВЧЕНКОВА Лариса Василівна,***

 Луганський державний медичний університет МОЗ України, завідувач

 кафедри клінічної фармакології та фармації

Захист дисертації відбудеться “21” листопада 2008 року о “10” годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України за адресою: 61002, м.Харків, вул. Пушкінська, 53. Д.26.550.01 в Інституті фармакології та токсикології АМН України (03057, м. Київ, вул. Е14)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету МОЗ України за адресою: 61168, м.Харків, вул. Блюхера, 4. Д.26.550.01 в Інституті фармакології та токсикології АМН України (03057, м. Київ, вул. Е14)

.26.550.01 в Інституті фармакології Інституту фармакології та токсикології АМН України (007, Автореферат розісланий “20” жовтня 2008 р.

## Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

д.б.н., професор Л.М. Малоштан

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Антибіотики і антибактеріальні препарати (АБП) є цінною фармакологічною групою лікарських засобів, які, на відміну від інших препаратів, здатні впливати саме на причину захворювань (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 2002). Основними показаннями до застосування АБП є лікування і профілактика інфекційних захворювань (Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону, 2005). В той же час, є досить багатий клінічний досвід, що свідчить про неантибактеріальні властивості антибактеріальних препаратів. Так, АБП здатні спричиняти нейротропні ефекти, що виявляються в ототоксичності, головному болі, запамороченні, підвищеній судомній готовності та ін (Goodman L.S., Hardman J.G., Limbird L.E. & Gilman A.G., 2006). Антибактеріальні препарати демонструють кардіотропні властивості (Bertram G. Katzung., 2007). Фторхінолони і чотирнадцятичленні макроліди здатні подовжувати інтервал QT, що може призвести до раптової зупинки серця (Карпов О.И.,2006). Подовження QT-інтервалу пов'язане зі здатністю АБП блокувати HERG-канал (human ether-a-go-go-related). Макролідні антибіотики при тривалому застосуванні надають протизапальну та імуномодулюючу дію (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1998). Чотирнадцятичленні макроліди взаємодіють з мотиліновими рецепторами, що призводить до посилення перистальтики кишечнику і розвитку діареї (Goodman L.S., Hardman J.G., Limbird L.E. & Gilman A.G., 2006). Основною групою лікарських засобів, що використовуються для лікування і профілактики інфекційних захворювань, є антимікробні препарати (Доказательная медицина. Ежегодный краткий справочник. Выпуск 4, 2006). В той же час, ряд таких інфекційних захворювань, як пієлонефрит, інфекції органів малого тазу, післяопераційні або посттравматичні остеомієліти, сепсис, інтраабдомінальні інфекції, деструктивний апендицит, перитоніт, нозокоміальні раневі інфекції, супроводжуються чітко вираженою больовою симптоматикою (Насонова В.А., Насонов Е.Л., 2003). Таким чином, пацієнту доводиться приймати мінімум дві групи лікарських засобів: антибіотики, як етиопатогенетичну, і знеболюючі, як симптоматичну терапію. За експериментальними даними, аміноглікозидні антибіотики здатні на тваринах чинити знеболюючий ефект, що зумовлений блокадою кальцієвих каналів N-типу і блокадою ванілоїдних рецепторів ([Ocana M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Ocana+M%22%5BAuthor%5D)., [Baeyens J.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Baeyens+JM%22%5BAuthor%5D)., 1991). Ряд бета-лактамних антибіотиків і, особливо, фторхінолони здатні викликати підвищену судомну готовність як в експерименті, так і в клінічних умовах (Падейская Е.Н., Яковлев В.П., 1998). Підвищена судомна активність, головним чином, обумовлена блокадою ГАМК-БД-іонофору ([Kawakami J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Kawakami%20J%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1)., [Yamamoto K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Yamamoto%20K%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1)., [Asanuma A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Asanuma%20A%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1)., [Yanagisawa K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Yanagisawa%20K%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1), [Sawada Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Sawada%20Y%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1)., [Iga T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Iga%20T%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1).,1997). При спільному введенні фторхінолонів з деякими нестероїдними протизапальними засобами просудомна активність може підвищуватися (Падейская Е.Н., Яковлев В.П., 1998). Тому, на наш погляд, актуальною є проблема вивчення знеболюючої активності аміноглікозидних антибіотиків і просудомної дії фторхінолонів при сумісному введенні з наркотичними анальгетиками і НПЗП.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Результати досліджень, наведені у дисертаційній роботі, є фрагментом науково-дослідницьких робіт: “Фармакологічний аналіз адаптивних функцій мозку і його структурно-функціональної організації в умовах експериментальної патології ЦНС” (номер держреєстрації - 0102U00344)та “Корекція побічних ефектів центральних анальгетиків з урахуванням вікових особливостей організму в умовах підвищеної судомної готовності мозку” (номердержреєстрації - 0106U001591).

**Мета роботи та завдання дослідження.** На основі досліджень встановити знеболюючі властивості аміноглікозидних антибіотиків та просудомну активність фторхінолонів при сумісному введенні з наркотичними анальгетиками і НПЗП. Виявити найбільш ефективні і безпечні комбінації для оптимізації фармакотерапії.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

1. Експериментально встановити дози аміноглікозидних антибіотиків, в яких вони демонструють максимальний знеболюючий ефект.

2. Порівняти аміноглікозидні антибіотики за знеболюючою активністю між собою.

3. Оцінити вплив аміноглікозидів на знеболюючу активність НА та НПЗП при сумісномувведенні.

4. Вивчити дію гентаміцину і моксифлоксацину на ЦНС в тесті «відкрите поле».

5. Визначити характер впливу НА і НПЗП на судомну активність фторхінолонів.

 6. З'ясувати здатність аміноглікозидів і фторхінолонів впливати на процеси ПОЛ (універсальний механізм пошкодження клітин і тканин) в утвореннях головного мозку при сумісному введенні зі знеболюючими засобами.

 *Об’єкт дослідження* – знеболююча активність аміноглікозидних антибіотиків і просудомні властивості фторхінолонов при сумісному введенні з наркотичними анальгетиками і НПЗП.

*Предмет дослідження* – аміноглікозидні антибіотики (амікацин, гентаміцин, нетилміцин, тобраміцин, канаміцин, стрептоміцин), опіоїдні анальгетики (трамадол, буторфанол) і НПЗП (диклофенак натрію, німесулід, целекоксиб), фторхінолони (ципрофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин).

*Методи дослідження* – фармакологічні, біохімічні і методи математичної статистики.

 **Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше отримані дані про порівняльну знеболюючу активність аміноглікозидних антибіотиків (амікацин, гентаміцин, нетилміцин, тобраміцин, стрептоміцин, канаміцин) між собою і в порівнянні з НПЗП (диклофенак натрію). Проаналізована можливість сумісного використання аміноглікозидних антибіотиків з анальгетиками і НПЗП з метою зниження дози останніх і оптимізації фармакотерапії. Установлена здатність деяких НПЗП і НА впливати на судомну активність «респіраторних» і «класичних» фторхінолонів.

 **Теоретичне та практичне значення роботи.** Результати проведених досліджень експериментально обгрунтовують сумісне використання гентаміцину і трамадолу для підвищення знеболюючої активності і оптимізації фармакотерапії.Виявлена здатність диклофенаку натрію підвищувати просудомну активність моксифлоксацину і гатифлоксацину дозволяє виключити сумісне їх використання з метою уникнення небажаних ефектів. Встановлені властивості німесуліду та целекоксибу знижувати просудомну активність досліджуваних фторхінолонів можуть бути використані в якості безпечної комбінованої терапії.

Матеріали досліджень впроваджені в науково-педагогічний процес у ВУЗах III та IV рівня акредитації: Національному медичному університеті на кафедрі фармакології з курсом клінічної фармакології, Луганському державному медичному університеті на кафедрі фармакології, Кримському державному медичному університеті на кафедрі фармакології, Запорізькому державному медичному університеті на кафедрі фармакології та рецептури, Вінницькому національному медичному університеті на кафедрі фармакології, Тернопільському державному медичному університеті на кафедрі фармакології з клінічною фармакологією. Матеріали методичного посібника та клінічних рекомендацій використовуються у практичній діяльності лікарів.

**Особистий внесок здобувача.** Автором проведений патентно-інформаційний пошук, аналіз даних літератури за темою дисертації, відпрацьовані моделі, що використані при виконанні експериментальних досліджень, виконана статистична обробка одержаних даних і оформлення їх у вигляді таблиць і рисунків. Разом з науковим керівником проаналізовані результати досліджень, сформульовані висновки, опубліковані статті **за** дисертаційною роботою.

 **Апробація результатів дисертації**. Основні положення дисертації оприлюднені на VI Національному з’їзді фармацевтів України „Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України” (Харків, 2005), на ІХ Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2005), у школі-семінарі „Актуальные вопросы диагностики и лечения бронхо-обструктивных заболеваний и инфекций респираторного тракта” (Донецьк, 2006), Третьем съезде фармакологов России „Фармакология – практическому здравоохранению” (Санкт-Петербург, 23-27 сентября 2007), науково-практичній конференції, присвяченій 5-річчу Діагностичного центру медакадемії „Клинические и лабораторные аспекты рациональной антибиотикотерапии” (Дніпропетровськ, 2008).

 **Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, у тому числі 4 статті (3 в журналах, затверджених ВАК України), 2 тез в матеріалах конференцій, методичний посібник та відомча інструкція.

 **Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 149 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та списку літератури, який містить 201 літературне джерело, з них 113 іноземних авторів. Робота проілюстрована 27 таблицями, 40 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

 **Матеріали та методи досліджень**. Для виконання поставлених завдань були проведені дослідження на 114 білих нелінійних мишах масою 17-23 г та 480 білих нелінійних щурах масою 180-210 г. Тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування віварію. Всі експериментальні дослідження здійснювали відповідно до „Положеньпро використання тварин в біомедичних дослідженнях”.

Об‘єктами фармакологічних досліджень були:

1) аміногликозидні антибіотики: амікацин 3 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 50 мг/кг (2 мл 25 % р-н. фл., «BMS»); гентаміцин 3 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 40 мг/кг (2 мл 4 % р–н. «KRKA»); тобраміцин 3 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, (2 мл 4 % р–н. «KRKA»), нетилміцин 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 30 мг/кг (2 мл 20 % р-н. «Schering-Plough»); канаміцин 3 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг (фл. 1 г, «Києвмедпрепарати»); стрептоміцин 3 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, (фл. 1 г, «Києвмедпрепарати»);

2) фторхінолони: моксифлоксацин 100 мг/кг (таб. 0,4 г, «Bayer»); гатифлоксацин 100 мг/кг (таб. 0,4 г, «Macleоds»); ципрофлоксацин 50 мг/кг, 100 мг/кг (таб. 0,5 г, «KRKA»);

3) наркотичні анальгетики: буторфанол 1 мг/кг (1 мл 0,2 % р-н. фл. «BMS»); трамадол 20 мг/кг (2 мл 5 % р-н. амп., «Здоровье народу»);

4) нестероїдні протизапальні препарати: диклофенак натрію 10 мг/кг (таб. 25 мг, АО «Лекхім»); німесулід 40 мг/кг (таб. 0,2 г, «Genom»); целекоксиб 50 мг/кг (таб. 0,2 г, «Genom»).

Для оцінки знеболюючої активності аміноглікозидних антибіотиків нами був використаний метод «електрошкірного подразнення хвоста» у щурів (Carrol and Lim, 1969; Daniel Le Bars, Manuela Gozariu and Samuel W. Cadden. Animal Models of Nociception, 2001), при цьому сталеві голчасті електроди (діаметром 0,5 мм) з фіксованою міжелектродною відстанню 10 мм уводилися під шкіру дистальніше 1 см від кореня хвоста. Оцінку больової чутливості здійснювали через 2-3 хв. (коли тварина заспокоюється ), на 30, 60, 90, 120-й хвилині за появою голосової реакції (писк) – вокалізації**,** яка опосередковується залученням як сегментарного, так і супрасегментарного рівнів замикання аверсивних сигналів. Тривалість кожного подразнення не перевищувала 1 сек. Перевагу віддавали саме методу подразнення кореня хвоста над іншими методами визначення аналгезії, такими , як " hot plate" і "taіl flіck", тому що останні дозволяють оцінити тільки зрушення порогу відповідної реакції на ноцицептивний вплив і не завжди дають можливість реально визначити виразність аналгезії.

Поведінкові реакції вивчалися з використанням методу „відкрите поле” (Я. Буреш и соавт., 1991). До уваги брали показники горизонтальної і вертикальної рухової активності, дослідницьку активність (кількість обстежених нірок), емоційну напругу (кількість болюсів і актів грумінгу).

Для досліджень впливу вивчаємих препаратів на судомну активність мозку нами був використаний метод антагонізму з пентилентетразолом (коразолом) (L.S. Goodman and E.A. Swinyard., 1969), який є обов’язковим у програмі ADDP (Antiepileptic Drug Development Program) для скринінгових досліджень судомної активності вивчаємих сполук. Тест базується на здатності препаратів підвищувати чи знижувати судомну дію коразолу при його одноразовому введенні. Гострий приступ клоніко-тонічних судом моделювали шляхом одноразової внутрішньочеревної ін’єкції коразолу у дозі 100 мг/кг (доза залежить від чутливості експериментальних тварин). Заздалегідь, за 40 хв. перорально вводили вивчаємі препарати, а також їх комбінації із знеболюючими та НПЗП. Про активність препаратів судили за зміною латентного періоду (час виникнення перших судом), тяжкості судом та зміною тривалості життя тварин.

Для більш поглибленого вивчення нейротропних ефектів антимікробних препаратів ми досліджували їх вплив при сумісному введені з анальгетиками на показники рівня перекисного окиснення ліпідів в утвореннях головного мозку тварин. Рівень продуктів ПОЛ (дієнових кон'югатів і ТБК─ активних продуктів), а також ферментів антиоксидантного захисту організму (СОД і каталази) визначали спектрофотометрично. Концентрацію дієнових кон'югатів визначали за методом В.А. Костюка і співавторів (1984), рівень ТБК─ активних продуктів за методом І.Д. Стальної, Т.Г. Гаришвілі (1977) із зауваженнями М.С. Гончаренко і співавторів (1985). Рівень СОД визначали за методом Е.В. Макаренко (1988), а каталазу – за модифікованим методом М.А. Королюка і співавторів.

Отримані результати досліджень обробляли статистичним методом з використанням t-критерію Ст’юдента з поправкою Банфероні.

**Результати та їх обговорення.** У ході експериментів було встановлено (рис.1), що при внутрішньочеревному введенні на моделі «електрошкірної стимуляції хвоста» у щурів розчин диклофенаку натрію, за реакцією вокалізації, виявляв виразну знеболюючу активність. Про що свідчило підвищення порогу больового реагування на 30, 60, 90, і 120-й хвилинах експерименту відповідно на 62 % (р<0,05), 84 % (р<0,05), 71 % (р<0,05) і 65 % (р<0,05) відносно вихідного фону. Після введення розчину амікацину в дозі 10 мг/кг поріг больової чутливості підвищувався на 30, 60, 90, і 120-й хвилинах експерименту відповідно на 42 % (р>0,05), 53 % (р<0,05), 24 % (р>0,05) і 9 % (р>0,05) відносно вихідного фону, що у порівнянні з розчином диклофенаку натрію є виявленням значно слабшої аналгезії. Розчин амікацину, що вводили в дозах менше 10 мг/кг (а саме – 3 мг/кг і 5 мг/кг), а також у більших (15 мг/кг, 20 мг/кг і 50 мг/кг), не демонстрував знеболюючої активності.

При внутрішньочеревному введенні розчину гентаміцину в дозі 15 мг/кг поріг больової чутливості підвищився на 30-й хвилині експерименту на 30 % (р<0,05), на 60-й хвилині – на 41% (р<0,05), на 90-й хвилині − на 51 % (р<0,05), на 120-й хвилині − на 31 % (р<0,05) стосовно вихідного фону, що також слабіше у порівнянні з розчином диклофенаку натрію. Розчин гентаміцину в дозах 3 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг і 40 мг/кг не виявляв знеболюючої активності.

Після внутрішньочеревного введення розчину нетилміцину в дозі 20 мг/кг поріг больової чутливості підвищився на 30, 60, 90, і 120-й хвилинах експерименту відповідно на 15 % (р>0,05), 27 % (р<0,05), 46 % (р<0,05) і 24 % (р>0,05) відносно вихідного фону, що свідчить про помірний рівень аналгезії на відміну від диклофенаку натрію. Розчин нетилміцину в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг і 30 мг/кг не виявляв знеболюючої активності.

 При внутрішньочеревному введенні розчину канаміцину в дозі 15 мг/кг поріг больової чутливості підвищився на 30-й хвилині експерименту на 33 % (р<0,05), на 60-й хвилині – на 40 % (р<0,05), на 90-й хвилині − на 28 % (р>0,05), а на 120-й хвилині – на 23 % (р>0,05) стосовно вихідного фону, що свідчить про помірну аналгетичну активність канаміцину на відміну від препарату порівняння диклофенаку натрію. Після введення розчину канаміцину в дозах 3 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг і 20 мг/кг вихідний поріг больової чутливості суттєво не змінювався, що свідчило про відсутність знеболюючої активності розчину канаміцину або незначну виразність в даних дозах.

Стрептоміцин і тобраміцин, як і інші аміноглікозиди, демонстрували помірну знеболюючу активність тільки в певних дозах. Так, після внутрішньочеревного введення розчину стрептоміцину в дозі 20 мг/кг поріг больового реагування підвищився на 30-й хвилині експерименту на 13 % (р>0,05), на 60-й хвилині – на 34 % (р<0,05), на 90-й хвилині - на 28 % (р>0,05), а на 120-й хвилині − на 13 % (р>0,05) відносно вихідного фону. При введенні розчину стрептоміцину в дозах 3, 5, 10, 15 і 30 мг/кг поріг больової реакції істотно не змінювався, що свідчило про відсутність знеболюючої активності стрептоміцину в даних дозах.

У відповідь на внутрішньочеревне введення розчину тобраміцину в дозі 5 мг/кг поріг больового реагування змінювався таким чином: на 30-й хвилині експерименту підвищився на 29 % (р>0,05), на 60-й хвилині - на 49 % (р<0,05), на 90-й хвилині − на 17 % (р>0,05), а на 120-й – на 16 % (р>0,05), відносно вихідного фону. Препарат виявляв аналгетичну активність тільки на 30-й та 60-й хвилинах досліду, в той час як препарат порівняння диклофенак натрію виявляв значно виразнішу активність протягом всього часу експерименту. Тобраміцин в дозах 3, 10, 15 і 20 мг/кг істотно не впливав на поріг больової чутливості.

Аміноглікозиди здатні знеболювати тільки в певних дозах, вище і нижче за які знеболююча активність не виявляється. Так, амікацин демонструє максимальну знеболюючу активність в дозі 10 мг/кг, гентаміцин - в дозі 15 мг/кг, нетилміцин - 20 мг/кг, канаміцин - 15 мг/кг, стрептоміцин - 20 мг/кг і тобраміцин - 5 мг/кг. За знеболюючою активністю аміноглікозиди суттєво не відрізняються, про що свідчать експериментальні дані: канаміцин (+40 % (р<0,05) - на 60-й хв.), нетилміцин (+46 % (р<0,05) - на 90-й хв.), гентаміцин (+51 % (р<0,05) - на 90-й хв.) та амікацин (+53 % (р<0,05) - на 60-й хв.). Таким чином, аміноглікозиди демонструють знеболюючу дію лише у визначеному інтервалі доз. На нашу думку, це можливо

завдяки здатності аміноглікозидів блокувати кальцієві канали N- типу (блокада цих каналів, які розташовані пресинаптично, викликає знеболення). Аміноглікозиди у початкових дозах діють



Рис. 1. Вплив аміноглікозидів на поріг больової чутливості в умовах «електричного подразнення хвоста» у щурів

Примітка: \* - відмінності вірогідні до показників вихідного фону (р<0,05)

на пресинаптичну мембрану, а з наростанням дози починають діяти на постсинаптичну мембрану. Це, можливо, і викликає зникання аналгезії зі зростанням дози.

Наші результати свідчать про наявність знеболюючої дії у аміноглікозидів, тому наступні експерименти спрямовані на вивчення впливу гентаміцину на знеболюючу активність НА і НПЗП, оскільки інфекційні захворювання дуже часто супроводжуються больовим синдромом.

**Аналіз знеболюючої активності гентаміцину при сумісному введенні з диклофенаком натрію, німесулідом, целекоксибом і трамадолом.**  Німесулід в дозі 40 мг/кг, що вводили внутрішньочеревно, демонстрував знеболюючу активність (рис. 2) за реакцією вокалізації в тесті «електрошкірної стимуляції хвоста» у щурів. Про це свідчило підвищення порогу больової чутливості на 30-й хвилині експерименту − на 77 % (р<0,05), на 60-й хвилині − на 87 % (р<0,05), на 90-й хвилині − на 76 % (р<0,05) і на 120-й хвилині – на 60 % (р<0,05) відносно початкового фону. При сумісному введенні 40 мг/кг німесуліду і 15 мг/кг гентаміцину знеболююча активність даної комбінації не перевищувала рівень знеболюючої активності німесуліду. Так, поріг больового реагування при комбінованому введенні підвищився на 30-й хвилині експерименту на 72 % (р<0,05), на 60-й хвилині - на 87 % (р<0,05), на 90-й хвилині - на 82 % (р<0,05) і на 120-й хвилині - на 55 % (р<0,05) відносно вихідного фону.

Целекоксиб в дозі 50 мг/кг виявляв максимальну знеболюючу активність на 60-й хвилині експерименту, що відобразилося в підвищенні порогу больового реагування на 82 % (р<0,05) відносно вихідного фону. Потім знеболююча активність поступово знижувалася (поріг больової чутливості на 90-й хвилині склав + 67 % (р<0,05) і на 120-й + 47 % (р<0,05) відносно вихідного фону). За знеболюючою активністю комбінація гентаміцину з целекоксибом істотно не відрізнялася від самого целекоксибу. Підвищення порогу больового реагування гентаміцину при сумісному введенні з целекоксибом склало +57 % (р<0,05), +87 % (р<0,05), +58 % (р<0,05) і +39 % (р<0,05) на 30-й, 60-й, 90-й і 120-й хвилинах відповідно відносно вихідного фону.

Після введення диклофенаку натрію в дозі 10 мг/кг поріг больового реагування підвищився на 30-й хвилині експерименту − на 62 % (р<0,05), на 60-й хвилині − на 84 % (р<0,05), на 90-й хвилині − на 71 % (р<0,05) і на 120-й хвилині − на 65 % (р<0,05) відносно вихідного фону, що свідчило про виразну знеболюючу активність. За знеболюючою активністю диклофенак натрію в дозі 10 мг/кг не поступався комбінації гентаміцину і диклофенаку натрію. Так, при комбінованому введенні 15 мг/кг гентаміцину і 10 мг/кг диклофенаку натрію поріг больового реагування підвищився на 64 % (р<0,05), 87 % (р<0,05), 80 % (р<0,05), і 53 % (р<0,05) відносно вихідного фону на 30-й, 60-й, 90-й і 120-й хвилинах відповідно.

Трамадол в дозі 15 мг/кг демонстрував виразну знеболюючу активність, про що можна було судити за підвищенням порогу больової реакції, який склав + 76 % (р<0,05), + 108 % (р<0,05), + 102 % (р<0,05) і + 79 % (р<0,05) на 30, 60, 90 і 120-й хвилинах відповідно у порівнянні з вихідним фоном.

 

Рис. 2. Вплив гентаміцину на знеболюючу дію НПЗП і трамадолу в умовах «електрошкірного подразнення хвоста» у щурів

Примітка: - всі показники відхилень вірогідні відносно вихідного фону(р<0,05), крім показників води.

 \* - відмінності вірогідні до показників вихідного фону (р<0,05)

Знеболююча активність трамадолу в дозі 20 мг/кг була ще більш виразною. Це і відбилося у підвищенні порогу больової чутливості, що склало: + 110 % (р<0,05), + 132 % (р<0,05), + 110 % (р<0,05) і + 96 % (р<0,05) на 30-й, 60-й, 90-й і 120-й хвилинах відповідно. Гентаміцин в дозі 15 мг/кг підсилював знеболюючі властивості трамадолу в дозі 15 мг/кг. Таким чином, комбінація трамадолу і гентаміцину за знеболюючою активністю наближалася до трамадолу в дозі 20 мг/кг, про що свідчили зміни порогів больової реакції при комбінованому введенні, які склали: + 84 % (р<0,05), + 118 % (р<0,05), + 128 % (р<0,05) і + 109 % (р<0,05) на 30, 60, 90 і 120-й хвилинах відповідно в порівнянні з вихідним фоном, та перевищувала знеболюючу активність трамадолу в дозі 15 мг/кг на 26 % (р<0,05) і 31 % (р<0,05) відповідно на 90-й і 120-й хвилинах експерименту.

Експериментальні дані свідчать про здатність гентаміцину в дозі 15 мг/кг підвищувати знеболюючу активність трамадолу в дозі 15 мг/кг. Цьому може бутинаступне пояснення: аміноглікозиди блокують кальцієві канали N-типу. Опіати і опіоїди взаємодіють з опіатними рецепторами, що призводить до блокади аденілатциклази і закриття кальцієвих каналів (блокада кальцієвих каналів - загальна точка додатку дії аміноглікозидів і наркотичних анальгетиків). В результаті зменшується виділення медіаторів і блокується проведення збудження в різних ноцицептивних шляхах. Сумісне введення аміноглікозидів з наркотичними анальгетиками призводить до «повної» блокади кальцієвих каналів. На наш погляд, саме тому відбувається підсилення знеболюючого ефекту при сумісному введенні гентаміцину з трамадолом.

У той же час, гентаміцин не здатний змінювати знеболюючу активність німесуліду в дозі 40 мг/кг, целекоксибу в дозі 50 мг/кг і диклофенаку натрію в дозі 10 мг/кг. Отримані експериментальні дані потребують подальших досліджень з метою використання сумісного введення трамадолу з гентаміцином у інфікованих хворих з больовим синдромом.

Центральна нервова система безумовно відіграє ключову роль у виникненні болю. Тому наші подальші дослідження були спрямовані на вивчення впливу гентаміцину на ЦНС, який ми досліджували в тесті «відкрите поле».

 **Вплив гентаміцину на рухово-дослідницьку і емоційну активність щурів в тесті «відкрите поле».** Після курсового (протягом 5 днів) введення гентаміцину відбувалося пригнічення

орієнтаційно-дослідницької, рухової і емоційної активності. Знижувалася горизонтальна

активність на 58 % (р<0,05) і вертикальна - на 52 % (р<0,05), а також рефлекс нірки - на 58 % (р<0,05). Достовірно знижувалася кількість актів дефекації (89 %) і чищення (69%), (рис. 3).



 Рис. 3. Зміни

 поведінкових реакцій

 щурів у тесті «відкрите

 поле» після курсового

 введення гентаміцину

 Примітка: \* - відмінності

 вірогідні до показників

 вихідного фону (p<0,05)

Гентаміцин в дозі 15 мг/кг при курсовому введенні здатний виявляти пригнічувальний ефект на рухово-дослідницьку і емоційну активність тварин. На наш погляд, це обумовлено здатністю гентаміцину впливати на виділення нейротрансміттерів.

 Наступний етап наших досліджень стосувався вивчення впливу НПВП і НА на судомну активність фторхінолонів на підставі антагонізму з пентилентетразолом (коразолом).

**Вплив сумісного введення фторхінолонів та нестероїдних протизапальних засобів на судомну готовність.** На моделі «пентилентетразолових» (коразолових) судом ципрофлоксацин, гатифлоксацин і моксифлоксацин виявляли виразну просудомну дію (рис. 4, рис. 5). Про що свідчило скорочення часу до початку судом відповідно на 42 % (р<0,05), 36 % (р<0,05) і 41 % (р<0,05) та часу життя на 53 % (р<0,05), 37 % (р<0,05) і 42 % (р<0,05) відносно контролю (розчин коразолу). Німесулід і особливо целекоксиб знижували просудомну дію досліджувальних фторхінолонів. Так, після введення німесуліду з ципрофлоксацином, гатифлоксацином і моксифлоксацином час до початку судом подовжився відповідно на 26 % (р<0,05), 13 % (р>0,05) і 19 % (р<0,05), а час до загибелі тварин подовживсяна 26 % (р<0,05), 13 % (р<0,05), і 22 % (р<0,05) у порівнянні з ципрофлоксацином, гатифлоксацином і моксифлоксацином. Після введення целекоксибу з ципрофлоксацином, гатифлоксацином і моксифлоксацином час до початку судом подовжився відповідно на 34 % (р<0,05), 22 % (р<0,05) і 45 % (р<0,05), а час до загибелі тварин на 50 % (р<0,05), 34 % (р<0,05) і 48 % (р<0,05) у порівнянні з ципрофлоксацином, гатифлоксацином і моксифлоксацином.

Під час сумісного введення комбінації диклофенаку натрію з моксифлоксацином у порівнянні з самим моксифлоксацином час до початку судом і час життя скоротилися відповідно на 15 % (р>0,05) і 13 % (р>0,05). Подібну активність було відмічено за умов комбінації диклофенаку натрію з гатифлоксацином. Так, диклофенак натрію з гатифлоксацином у порівняння з гатифлоксацином скорочував час до початку судом на 19 % (р<0,05), а час життя на 18 % (р>0,05). Таким чином, диклофенак натрію підсилював просудомну активність моксифлоксацину та гатифлоксацину. Протилежні ефекти демонструвала комбінація диклофенаку натрію з ципрофлоксацином. Час до початку судом ставав довшим на 17 % (р<0,05) у порівнянні з ципрофлоксацином, а час життя – на 16 % (р<0,05). У даному випадку диклофенак натрію знижував просудомну активність ципрофлоксацину.

На нашу думку, диклофенак натрію знижував просудомну активність ципрофлоксацину завдяки власній протисудомній активності. Нестероїдні протизапальні препарати блокують циклооксигеназу другого або першого типу. Ці ферменти знижують активність продуктів розпаду арахідонової кислоти, що здатні викликати судоми. Тому НПЗП володіють власною протисудомною активністю. Але в наших експериментах диклофенак натрію підсилював просудомну дію гатифлоксацину і моксифлоксацину. Скоріш за все це зумовлено здатністю диклофенаку натрію або його метаболітів утворювати комплексні сполуки з досліджуваними респіраторними» фторхінолонами або їх метаболітами, які конкурують з ГАМК на ГАМК-БД-іонофорі, що призводить до виникнення конвульсій. Німесулід і целекоксиб знижували просудомну дію всіх досліджуваних фторхінолонів, при цьому антиконвульсивний ефект целекоксибу більш виражений, ніж у німесуліду. Це пояснюється тим фактом, що целекоксиб є більш селективним блокатором ЦОГ-2, ніж німесулід, а в ЦНС більшою мірою присутня ЦОГ-2, ніж ЦОГ-1. До того ж, ймовірно, німесулід і целекоксиб або їх метаболіти не утворюють

 

Рис. 3. Вплив сумісного введення фторхінолонів та нестероїдних протизапальних засобів на початок судом у мишей

Примітка: \* - відмінності вірогідні відносно контролю (р<0,05),

\*\* - відмінності вірогідні відносно відповідного фторхінолону і контролю (р<0,05),

\*\*\* - відмінності вірогідні відносно відповідного фторхінолону (р<0,05).



Рис. 4. Вплив сумісного введення фторхінолонів та нестероїдних протизапальних засобів на час до загибелі мишей

Примітка: \* - відмінності вірогідні відносно контролю (р<0,05),

\*\* - відмінності вірогідні відносно відповідного фторхінолону і контролю (р<0,05),

\*\*\* - відмінності вірогідні відносно відповідного фторхінолону (р<0,05).

 «комплексні сполуки з фторхінолонами або їх метаболітами, які могли б екранувати від ГАМК бензодіазепіновий іонофор (припущення). Виходячи з цього, німесулід та целекоксиб здатні знижувати просудомну активність фторхінолонів (ця здатність більш виразна у целекоксибу). Диклофенак натрію знижував просудомну дію ципрофлоксацину, але підвищував – гатифлоксацину і моксифлоксацину.

 **Вплив на судомну готовність сумісного введення моксифлоксацину з трамадолом і буторфанолом.** У наших експериментах (рис. 5, рис. 6) наркотичні анальгетики демонстрували виразну проконвульсивну дію. Про це свідчило скорочення часу до початку судом на 67 % (р<0,05) і часу життя тварин на 72 % (р<0,05) відносно контролю при введенні буторфанолу. Трамадол також виявляв просудомну дію (час до початку судом скоротився на 61 % (р<0,05), а час життя на 66 % (р<0,05) по відношенню до контролю). Здатність наркотичних анальгетиків підвищувати судомну готовність у тварин обумовлена блокадою µ−рецепторів, що викликає порушення викиду ГАМК у синаптичну щілину. Зменшений рівень ГАМК призводить до



Рис. 5. Вплив сумісного введення мокси- Рис. 6. Вплив сумісного введення мокси-

флоксацину та наркотичних анальгетиків флоксацину та наркотичних анальгетиків

на початок судом у мишей на час до загибелі мишей

 Примітка: \* - відмінності вірогідні відносно контролю (р<0,05).

виникнення підвищеної судомної готовності. Оскільки буторфанол є більш могутнім агоністом µ-опіоїдних рецепторів, ніж трамадол, то буторфанол демонстрував більш виразну просудомну дію.

Найбільш небезпечною з погляду підвищення конвульсивної активності, за нашими дослідженнями, є комбінація моксифлоксацину з трамадолом і з буторфанолом. Так, після сумісного введення моксифлоксацину з трамадолом час до початку судом і час до загибелі тварин скоротилися на 17 % (р>0,05) та на 19 % (р>0,05) відповідно у порівнянні з трамадолом. Після введення моксифлоксацину з буторфанолом час початку судом зменшився на 15 % (р>0,05), а час до загибелі тварин на 19 % (р>0,05) у порівнянні з буторфанолом.

 Таким чином, моксифлоксацин здатний підсилювати просудомну дію буторфанолу і трамадолу. Сумісне введення моксифлоксацину з буторфанолом або трамадолом може бути дуже небезпечним.

 ЦНС безумовно відповідальна за судомну діяльність, тому подальші наші дослідження спрямовані саме на вивчення дії моксифлоксацину на ЦНС в тесті «відкрите поле».

**Зміна локомоторно-дослідницької і емоційної активності в тесті «відкрите поле» у щурів при введенні моксифлоксацину.** При введенні моксифлоксацину протягом 5 днів (рис. 7) відбувалося зниження локомоторно-дослідницької активності (достовірно знижувалась кількість перетнутих квадратів на 65 % і кількість заглядань в нірки на 91 %). Збільшувалось кількість умивань на 33 %; при цьому такий показник емоційної активності, як болюси, не змінювався. Збільшення кількості умивань при зниженні горизонтальної активності і орієнтовно-дослідницької – це класичний приклад анксиогенної активності лікарського препарату.

 Рис. 7. Зміни поведінкових реакцій щурів у тесті «відкрите поле» після курсового введення моксифлоксацину Примітка: \* - відмінності вірогідні відносно показників вихідного фону (р<0,05)

Отже, під час курсового введення, моксифлоксацин здатний надавати нейротропну дію. Ці ефекти моксифлоксацину, на нашу думку, обумовлені здатністю фторхінолону впливати на вивільнення нейромедіаторів, а саме ГАМК.

Значна активація процесів перекисного окиснення ліпідів є універсальним механізмом пошкодження клітин і тканин. Антимікробні препарати також здатні викликати негативні ефекти у макроорганізма. Тому наші дослідження були спрямовані на вивчення впливу антимікробних препаратів па ПОЛ.

**Вплив гентаміцину і трамадолу на показники перекисного окиснення ліпідів в утвореннях головного мозку.** В ході експерименту (рис. 8) було встановлено, що при курсовому введенні гентаміцину і одноразовому введенні трамадолу рівень ТБК — активних продуктів знизився в стовбурі на 22 % (р>0,05), в корі на 27 % (р<0,05), в гіпокампі на 20 %

 Рис. 8. Вплив курсового введення гентаміцину і одноразового введення трамадолу на показники ПОЛ в утвореннях головного мозку. Примітка - \* відмінності вірогідні у відношенні до контролю (р<0,05).

(р>0,05), рівень ДК знизився в стовбурі на 13 % (р>0,05), в корі на 18 % (р>0,05), в гіпокампі на 16 % (р>0,05). А рівень такого початкового субстрату для каталази, як СОД, підвищився в стовбурі на 5 % (р>0,05), в корі знизився на 7 % (р>0,05), в гіпокампі знизився на 4 % (р>0,05). І накінець, рівень каталази підвищився в стовбурі на 19 % (р<0,05), в корі на 14 % (р>0,05), в гіпокампі на 20 % (р<0,05) відносно контролю.

Таким чином, на фоні курсового введення гентаміцину і одноразового введення трамадолу рівень ДК і ТБК— реактантів знизився, а каталази і СОД – незначно підвищився, що свідчить про антиоксидантні властивості трамадолу, якими нівелються прооксидантна активність гентаміцину.

**Вплив моксифлоксацину та целекоксибу на показники перекисного окиснення ліпідів в утвореннях головного мозку.** При додаванні целекоксибу до моксифлоксацину (рис. 9), прооксидантна активність останнього нівелювалась антиоксидантною активністю нестероїдного протизапального засобу. Показники антиоксидантної і прооксидантної активності істотно не відрізнялися від показників контрольного розчину (вода для ін'єкцій).



Рис.9. Вплив курсового введення моксифлоксацину і одноразового введення целекоксибу на показники ПОЛ в утвореннях головного мозку у щурів

Примітка - \* відмінності вірогідні відносно контролю (р<0,05).

Моксифлоксацин демонструє прооксидантну дію, яка може будь обумовлена прямою токсичною дією на макроорганізм.

Таким чином, результати наших експериментів можуть служити приводом для подальшого вивчення знеболюючої активності аміноглікозидів і проконвульсивних властивостей фторхінолонов з метою підвищення знеболюючої активності анальгетиків і виключення небезпечних лікарських комбінацій в клінічній практиці.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та експериментальне вирішення наукової задачі, яка полягає у вивченні знеболюючої дії аміноглікозидів та просудомної активності фторхінолонів при сумісному введенні з наркотичними анальгетиками і нестероїдними протизапальними препаратами для безпечної та ефективної фармакотерапії.

1. Аміноглікозиди демонструють знеболючу активність при внутрішньочеревному введенні на моделі «електрошкірної стимуляції хвоста» щурів за реакцією вокалізації тільки в певних дозах (амікацин 10 мг/кг, гентаміцин 15 мг/кг, нетилміцин 20 мг/кг, канаміцин 20 мг/кг, стрептоміцин 15 мг/кг, тобраміцин 5 мг/кг), вище і нижче за які аналгезія не виявляється.

2. Аміноглікозиди суттєво не відрізняються за знеболюючою активністю одне від одного, про що свідчать експериментальні дані: стрептоміцин +34 % (р<0,05), канаміцин +40 % (р<0,05), нетилміцин +46 % (р<0,05), тобраміцин +49 % (р<0,05), гентаміцин +51 % (р<0,05) і амікацин +53 % (р<0,05).

3. Гентаміцин при внутрішньочеревному введенні в дозі 15 мг/кг не підсилював знеболюючу дію диклофенаку натрію в дозі 10 мг/кг, німесуліду в дозі 40 мг/кг, целекоксибу в дозі 50 мг/кг, але здатний підвищувати аналгезію трамадолу в дозі 15 мг/кг на моделі «електрошкірної стимуляції хвоста» у щурів на 26 % (р<0,05) і 31 % (р<0,05) відповідно на 90-й і 120-й хвилинах експерименту.

4. Диклофенак натрію при внутрішньочеревному введенні в дозі 10 мг/кг на моделі «пентилентетразолових» (коразолових) судом у мишей підвищував просудомну активність гатифлоксацину і моксифлоксацину в дозах 100 мг/кг, але знижував останню у ципрофлоксацину. Целекоксиб і німесулід знижували просудомні властивості гатифлоксацину, моксифлоксацину і ципрофлоксацину. Моксифлоксацин підсилював просудомну активність буторфанолу і трамадолу.

5. Гентаміцин в дозі 15 мг/кг і моксифлоксацин в дозі 100 мг/кг при одноразовому і курсовому внутрішньочеревному введенні викликали пригнічення локомоторно-дослідницької і особливо емоційної активності в тесті «відкрите поле», що свідчить про їх нейротропні властивості.

6. В умовах дослідження головного мозку (стовбур, кора і гіпокамп) при одноразовому і курсовому введені гентаміцин і моксифлоксацин демонстрували прооксидантні властивості, які нівелювалися антиоксидантними властивостями відповідно трамадолу і целекоксибу при їх сумісному введенні.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Кухар О.П., Мамчур В.И. Вплив сумісного введення фторхінолонів та нестероїдних протизапальних засобів на судомну готовність в експерименті /Фармацевтичний часопис. − 2008. − № 1. − С. 76-80. (Особистий внесок: проведення експерименту, аналіз отриманих даних та підготовка статті).

2. Кухарь О.П., Мамчур В.Й. Влияние гентамицина и трамадола на показатели перекисного окисления липидов в эксперименте /Запорожский медицинский журнал. − 2008. − № 2. − С. 48−50. (Особистий внесок: проведення експерименту, аналіз отриманих даних та підготовка статті).

3. Кухар О.П., Мамчур В.И. Експериментальне вивчення знеболюючої активності аміноглікозидних антибіотиків/Клінічна фармація. − 2008. − № 3. − С. 35−39. (Особистий внесок: аналіз даних літератури, участь у проведенні експерименту, аналіз отриманих даних, підготовка статті).

4. О безопастности совместного использования респираторных фторхинолонов и НПВС В.И. Мамчур, О.П. Кухарь, В.И. Опрышко, К. А. Кравченко / Журнал вушних, носових і горлових хвороб. − 2007. − № 3. − С.168.

5. Вдовікова С.Ю., Кухар О.П., Чернов Є.О. Експериментальне вивчення знеболюючої активності гентаміцину / Новітні підходи до лікування в сучасній медицині: Материали V межнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених 17-19 квітня 2007 р.).-Ужгород: Ужгородський Національний університет, 2007. − С.58.

6. Кухарь О.П. Место макролидов в клинической практике в третьем тысячелетии // Журнал практичного лікаря. − 2007. − № 4. − С. 1−4.

## 7. Кухарь О.П., Мамчур Д.В., Мамчур В.И. Современные антимикробные препараты / Под ред. В.И. Мамчура. – Днепропетровск, 2006 − 74 с.

## 8. Клинические рекомендации для врачей по вопросам организации и оказания медицинской помощи больным с острыми хирургическими заболеваниями органов живота. Я.С. Березницкий, В.В. Бойко, М.П. Брусницина, Е.Н Клигуненко, О.П. Кухар. – Дніпропетровськ, Дніпро – val, 2004. – 352 с.(Особистий внесок: написання розділів з антимікробної терапії).

АНОТАЦІЯ

**Кухар О.П. Нейротропні властивості антибактеріальных препаратів при сумісному введенні з анальгетиками і нестероїдними протизапальними препаратами. – Рукопис.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2008**.

Дисертація присвячена експериментальному вивченню впливу наркотичних анальгетиків та нестероїдних протизапальних препаратів на знеболюючу активність аміноглікозидів та просудомні властивості фторхінолонів. В експерименті показано, що аміноглікозиди демонструють максимальну знеболюючу активність при внутрішньочеревному введенні на моделі «електрошкірної стимуляції хвоста» у щурів за реакцією вокалізації у відповідних дозах: амікацин 10 мг/кг, гентаміцин 15 мг/кг, нетилміцин 20 мг/кг, канаміцин 20 мг/кг, стрептоміцин 15 мг/кг і тобраміцин 5 мг/кг. За знеболюючою активністю аміноглікозиди суттєво не відрізняються та розташовуються в наступній послідовності: стрептоміцин +34 % (р<0,05), канаміцин +40 % (р<0,05), нетилміцин +46 % (р<0,05), тобраміцин +49 % (р<0,05), гентаміцин +51 % (р<0,05) і амікацин +53 % (р<0,05).

 Гентаміцин при внутрішньочеревному введенні в дозі 15 мг/кг не підсилював знеболюючу активність диклофенаку натрію, німесуліду та целекоксибу, але здатний підвищувати аналгезію трамадолу в дозі 15 мг/кг на моделі «електрошкірної стимуляції хвоста» у щурів.

 Диклофенак натрію в дозі 10 мг/кг на моделі «пентилентетразолових» судом у мишей підвищував просудомну активність гатифлоксацину і моксифлоксацину, але знижував - ципрофлоксацину. Целекоксиб і німесулід знижували просудомні властивості вивчених фторхінолонів. Гентаміцин і моксифлоксацин при одноразовому і курсовому внутрішньочеревному введенні викликали пригнічення локомоторно-дослідницької і, особливо, емоційної активності в тесті «відкрите поле», що свідчило про їх нейротропні властивості. Сумісне введення фторхінолонів з буторфанолом і трамадолом викликало значне підвищення просудомної дії.

 При одноразовому і курсовому введенні гентаміцин і моксифлоксацин демонстрували прооксидантні властивості, які нівелювалися антиоксидантними властивостями трамадолу при їх сумісному введенні в утвореннях головного мозку (стовбурі, корі і гипокампі).

Таким чином, дослідження виявили найбільш безопасні і ефективні комбінації антибактеріальних препаратів з анальгетиками та НПЗП для подальших клінічних досліджень.

**Ключові слова:** антимікробні препарати, аміноглікозиди, фторхінолони, буторфанол, трамадол, диклофенак натрію, німесулід, целекоксиб.

**АННОТАЦИЯ**

**Кухарь О.П. Нейротропные свойства антибактериальных препаратов при совместном введении с анальгетиками и нестероидними противовоспалительными препаратами. – Рукопись.**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет МОЗ Украины, Харьков, 2008.**

Диссертация посвящена экспериментальному изучению влияния наркотических анальгетиков и нестероидних противовоспалительных препаратов на обезболивающую активность аминогликозидов и просудорожные эффекты фторхинолонов. В эксперименте показано, что аминогликозиды демонстрируют максимальную обезболивающую активность при внутрибрюшинном введении на модели «электрокожной стимуляции хвоста» у крыс по реакции вокализации в следующих дозах: амикацин 10 мг/кг, гентамицин 15 мг/кг, нетилмицин 20 мг/кг, канамицин 20 мг/кг, стрептомицин 15 мг/кг и тобрамицин 5 мг/кг. Выше и ниже этих доз аминогликозидные антибиотики не оказывают обезболивающее действие. По обезболивающей активности аминогликозиды существенно не отличаются, но все же их можно расположить в следующей последовательности: стрептомицин +34 % (р<0,05), канамицин +40 % (р<0,05), нетилмицин +46 % (р<0,05), тобрамицин +49 % (р<0,05), гентамицин +51 % (р<0,05) и амикацин +53 % (р<0,05).

 Гентамицин не изменял обезболивающую активность диклофенака натрия, нимесулида и целекоксиба, но повышал аналгезию трамадола в дозе 15 мг/кг на модели «электрокожной стимуляции хвоста у крыс». При совместном введении гентамицина с 15 мг/кг трамадола порог обезболивающей активности изменился почти так же, как и при введении трамадола в дозе 20 мг/кг.

 Диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг на модели «пентилентетразоловых» судорог у мышей незначительно повышал просудорожную активность гатифлоксацина и моксифлоксацина, которые вводились в дозах 100 мг/кг, но снижал - ципрофлоксацина. Целекоксиб и немесулид снижали просудорожные эффекты изучаемых фторхинолонов. При этом просудорожная активность у целекоксиба была более выражена, чем у нимесулида. Такие взаимодействия обусловлены, с одной стороны, способностью некоторых нестероидних противовоспалительных препаратов оказывать противосудорожное действие, но, с другой стороны, НПВП усиливают блокаду ГАМК-БД-ионофора, что приводит к повышению судорог.

Гентамицин и моксифлоксацин при одноразовом и курсовом введении угнетали локомоторно-исследовательскую и особенно эмоциональную активность животных в тесте «открытое поле».

При одноразовом и курсовом введении гентамицин и моксифлоксацин демонстрировали прооксидантные свойства, которые нивелировались антиоксидантними свойствами трамадола в образованиях головного мозга (кора, ствол, гиппокамп).

Таким образом, експериментально установлены наиболее эффективные и безопасные комбинации анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств с антибактериальными препаратами для дальнейших клинических исследований.

**Ключевые слова**: антимикробные препараты, аминогликозиды, фторхинолоны, буторфанол, трамадол, диклофенак натрия, нимесулид, целекоксиб.

**SUMMARY**

**Kukhar O.P. Neurotropic properties of antibiotics at the common introduction with analgesics and nonsteroidal antiinflammatory drugs. – Autograph.**

**Thesis for academic degree of candidate of pharmaceutical science, the speciality 14.03.05 is pharmacology. - National pharmaceutical university, Ukrainian Ministry of Health, Kharkov, 2008.**

Thesis is devoted to the experimental research of influence of narcotic analgesics and nonsteroidal antiinflammatory drugs on the anaesthetic activity of aminoglycosides and convulsive effects of fluoroquinolons. In the experiment aminoglycosides demonstrate the highest anaesthetic activity intraperitoneally in the model “electrostimulation of rat tail” by the vocalization in the next doses: amikacin 10 mg/kg, gentamicin 15 mg/kg, netilmicin 20 mg/kg, kanamycin 20 mg/kg, streptomycin 15 mg/kg and tobramycin 5 mg/kg. Aminoglycosides don’t differ markedly and they are situated in the next consecution: streptomycin +34 % (р<0,05), kanamycin +40 % (р<0,05), netilmicin +46 % (р<0,05), tobramycinum +49 % (р<0,05), gentamicin +51 % (р<0,05) and amikacin +53 % (р<0,05).

 Gentamicin didn’t exponentiated anaesthetic activity of diclofenac natrium, nimesulide and celecoxib, but it raised analgesia of tramadol in the dose 15 mg/kg at the model “electrostimulation of rat tail”. The combined introduction of gentamicin with tramadol in the dose of 15 mg/kg changed the **limen** of analgesic activity almost as tramadol in the dose of 20 mg/kg.

 Diclofenac natrium 10mg/kg at the model of pentylenetetrazol convulsions of mice raised the convulsive activity of gatifloxacin and moxifloxacin, but it reduced the convulsive activity of ciprofloxacin. Celecoxib and nimesulide reduced convulsive effects of studied fluorquinolons. Convulsive activity of celecoxib was more expressed.

 Gentamicin and moxifloxacin depressed motive-research activity and especially emotional activity of animals in the test “open field” for one-time and course introduction.

 Gentamicin and moxifloxacin demonstrated prooxidant properties which were graded by antioxidant properties of tramadol in the departments of brain (cortex, hippocampus) for one and course introduction.

 Thus the most effective and safe combinations of analgesics and NSAIDs with antibiotics were determined experimentally for further clinical researches.

 **Key words:** antimicrobial drugs, aminoglycosides, fluorquinolons, tramadol, butorfanol, diclofenac natrium, nimesulide, celecoxib.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>