

МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Дроговоз С.М., Деримедведь Л.В.

*Национальный фармацевтический университет,
кафедра фармакологии, г. Харьков, Украина*

Антипсихотические препараты — группа психотропных препаратов, способных устранять галлюцинации, бред и купировать психомоторное возбуждение (двигательное и речевое). Первоначально использовался термин "нейролептики", однако в свете современных представлений в психиатрии, термин "нейролептики" признан устаревшим, поскольку нейролепсия (нейролептический синдром) — нежелательный побочный эффект антипсихотических препаратов и не все эти препараты вызывают нейролепсию.

В соответствии с дофаминергической гипотезой А. Карлсона, за которую он в 2000 году был удостоен Нобелевской премии, блокада D_2 -дофаминовых рецепторов (не менее чем на 65% и в первую очередь рецепторов D_2 -типа) в мезолимбической системе, является основным механизмом развития антипсихотического эффекта. Блокада D_2 -дофаминовых рецепторов в нигростриальной области вызывает экстрапирамидные расстройства (нейролептический синдром). Влияние на дофаминергическую передачу в тубероинфундибулярной зоне приводит к развитию нейроэндокринных нарушений и гиперпролактинемии. Кроме того, многие типичные нейролептики блокируют α — адронорецепторы, М-холинорецепторы, H_1 -гистаминовые и серотониновые — $5HT_2$ -рецепторы в ретикулярной фармации, ядрах среднего мозга, лимбической системе, гипоталамусе.

Таким образом, большинство антипсихотических препаратов имеет смешанный профиль рецепторной активности. Поэтому многие их побочные и токсические реакции связаны со степенью блокирования определенного числа рецепторов. В настоящее время известно, что более чем 70%-ная блокада D_2 — рецепторов в нигростриарной области мозга приводит к превышению т.н. нейролептического порога и возникновению, помимо антипсихотического эффекта, нежелательных явлений в виде различных экстрапирамидных расстройств. Так, гиперпролактинемия возникает при блокаде 72% и более рецепторов; экстрапирамидные расстройства — при блокаде 78% и более.

Гипотензивный и проаритмический эффекты нейролептиков связаны с воздействием на серотониновые, гистаминовые и адренорецепторы.

С блокадой холинорецепторов связано антихолинергическое действие некоторых антипсихотических препаратов (задержка мочеиспускания, запоры, возможность когнитивных расстройств). Влиянием антипсихотических препаратов на липидный обмен обусловлен значительный риск воз-

никновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Основные различия в действии антипсихотических препаратов заключаются в их селективном действии на мезолимбическую дофаминергическую передачу (при минимальном влиянии на нигростриатум и гипоталамус, что снижает вероятность экстрапирамидных и эндокринных побочных эффектов). Другим существенным отличием в механизме действия атипичных антипсихотических препаратов от типичных нейролептиков является значительно более низкий аффинитет к D_2 -рецепторам. Это их свойство является не абсолютным, и в некоторых случаях они всё же могут индуцировать экстрапирамидные расстройства, особенно акатизию. Однако порог дозы, при которой возникают эти расстройства, чаще всего высок.

Кроме того, атипичные антипсихотики реже вызывают так называемый NIDS (нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром), нейролептическую депрессию и повышение пролактина (гиперпролактинемия).

ПРОЦЕСИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА СТАН АО СИСТЕМИ В МІОКАРДІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ІНТОКСИКАЦІЇ НОВИМИ АНТРАЦИКЛІНОВИМИ АНТИБІОТИКАМИ

Ніженковська І.В., Ніженковський О.І., Вільчинська В.В., Філіпова К.Ю.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Робота присвячена дослідженню активності реакцій ліпопереокислення та стану глутатіонової АОС у міокарді та печінці щурів за умов моделювання СН шляхом введення антрациклінових антибіотиків.

Пошкодження клітинних мембран, які розвиваються за умов оксидантного стресу, супроводжуються підвищенням активності пероксидного окислення жирнокислотних залишків мембранних фосфоліпідів; до того ж, у серцевому м'язі навіть короткотривалі епізоди ішемії та гіпоксії супроводжуються значною активацією ЛПО. Разом з тим, гідроперекиси, які утворюються, порушують структурну організацію ліпідного бішару мембран, що деструктивно впливають на активності мембрано-зв'язаних ферментів мітохондрій, пригнічують активність $Na^+ - K^+ - АТФ$ ази сарколеми та Са-наосу саркоплазматичного ретикулулу (СР), що становить ключовий момент в розвитку гіпоксичної загибелі кардіоміоцитів.

Нами проведено дослідження стосовно активності реакцій ліпопереокислення та стану глутатіонової АОС у міокарді та печінці щурів за умов моделювання СН шляхом введення антрациклінового антибіотика рубоміцину.

Як впливає з отриманих результатів, на тлі введення рубоміцину в тканині міокарду спос-

терігається значне підвищення ступеня накопичення МДА як в умовах спонтанної ліпоперексидації — на 35,5%, так і, особливо, за умов ферментативного НАДФН-залежного переокислення — на 50,6%.

Активність ЛПО в біологічних системах значною мірою визначається функціонуванням ферментної та неферментної АО систем клітини, серед яких важливе місце займає глутатионова система, що включає відновлений глутатіон та ферменти глутатіонпероксидазу і глутатіонредуктазу.

Отримані дані свідчать про те, що за дії рубоміцину вміст відновленого G-SH в міокарді знижується на 60,4%; активність глутатіонпероксидази знижується на 25,6% при певному зростанні глутатіонредуктазної активності, що може бути компенсаторною реакцією клітин на переокисне ушкодження.

Подібні ж зміни в системі ЛПО та стані глутатионової АОС за умов моделювання СН введенням рубоміцину спостерігаються і в клітинах печінки, головного мозку та селезінці експериментальних тварин.

БИОЦИДЫ В СУДОВЫХ НЕОБРАСТАЮЩИХ КРАСКАХ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

Басалаева Л.В., Третьяков О.М.
*Український НДІ медицини транспорту,
м. Одеса, Україна*

Лакокрасочные материалы (ЛКМ) занимают большой удельный вес в современном химическом производстве и, учитывая их применение практически во всех отраслях промышленности, на транспорте, в коммунальном хозяйстве, привлекают к себе пристальное внимание токсикологов, гигиенистов и экологов. Особое беспокойство в плане токсичности вызывают необрастающие лакокрасочные покрытия (НЛП) — покрытия, предотвращающие обрастание подводной части судов и гидротехнических сооружений морскими организмами (т. наз. обрастателями). (НЛП) представляют собой многослойную систему, состоящую из грунта, 3-4 слоев антикоррозионной и 1-2 слоев "необрастающей" краски. В состав последней, кроме пленкообразующих веществ, растворителей, нейтральных пигментов и пластификаторов, вводят яды — преимущественно окислы меди, ртути, цинка, мышьяка, свинца, производные триазина, хиноксалина и др. В настоящее время к таким покрытиям предъявляются жесткие экологические требования. Прежде всего запрещено или резко ограничено применение наиболее токсичных и стойких к морской воде органических соединений, содержащих ртуть, свинец, мышьяк, хлор. В современных необрастающих красках наиболее широкое применение находит оксид меди (I), органические соединения олова (гексабутилдистаннок-

сан или бистрибутилоловооксид). Наиболее часто "необрастающие" краски готовят на основе перхлорвиниловой смолы, сополимера винилхлорида с винилацетатом, хлоркаучука, полиизобутилена, а также покрытия с применением водорастворимых полимерных пленкообразующих веществ — трибутилоловоакрилата и малеината, содержащих в макромолекуле полимера боковые функциональные группировки с биоцидными свойствами. В процессе растворения полимерного связующего сглаживаются выступающие неровности на окрашенной поверхности корпуса судна и происходит, как говорят, "самополирование" покрытия. Поэтому покрытия такого типа называют "самополирующимися", применение которых приводит к снижению расхода топлива при движении судна.

Работа по токсиколого-гигиенической оценке и регламентации ЛКМ транспортного назначения была начата еще в 80-х годах, результатом которой явился информационно-методический блок документов, разработанных отделом гигиены и токсикологии, выполнен значительный этап научно-исследовательских работ, который включал лабораторные испытания и комплексную токсиколого-гигиеническую оценку более 80 НЛП отечественного и импортного производства. Проведенные исследования позволили изучить характер биологического действия и установить параметры токсичности пяти мышьякорганических соединений группы 10-хлорфеноксарсина, разработать и апробировать метод их определения в воздухе, обосновать предельно допустимые концентрации бис(10-дигидрофенарсазинил)оксида, 10-хлорфеноксарсина в воздухе рабочей зоны при проведении окрасочных работ. Дана токсиколого-гигиеническая оценка необрастающих судовых красок, содержащих высокотоксичные мышьяк и оловоорганические биоциды (эмали 5-12-77, КФ-5228, КЧ-5222, КЧ-5224, ХВ-5153, ХС-79, система покрытий СПС). Обнаружено, что эти краски обладают кожно-резорбтивным, местно-раздражающим действием, а также способностью вызывать сенсibilизацию организма подопытных животных. Проведены сравнительные токсиколого-гигиенические исследования НЛП импортного и отечественного производства. Так, в красках фирмы Hempel (Hempel galvosil 15708, Hempel's antifouling classic 7677, Hempel's antifouling nautic 7190, Hempel's antifouling nautic space 79031 и др.) в качестве биоцидов применяют следующие системы: трибутилоловооксид 0-1%, трибутилоловофторид 1-2%, закись меди; трибутилметакрилат — 10-15%, трибутилоловооксид — 0.5-1 %, закись меди — 20-30 %; трибутилоловооксид, трибутилоловофторид, хромат свинца 5-20%.

По результатам проведенных комплексных токсиколого-гигиенических исследований 65% материалов получили положительную оценку,