



УДК 615.272.7.015.4.[616.127-005.8-07:646.127-008.931:577.152.261

М. Є. Березнякова

ЗАХИСНІ ЕФЕКТИ МЕКСИДОЛУ І ТІАЗОЛІЛАМІДЕТАНУ ПРИ ГОСТРІЙ ГІПОКСІЇ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Розробка нових засобів продовжує залишатися актуальною проблемою сучасної кардіофармакології. Це обумовлено тим, що, незважаючи на значні успіхи, яких досягнуто в лікуванні ішемічної хвороби серця (ІХС), багато питань її фармакопрофілактики та фармакотерапії залишаються невирішеними.

Існують різні підходи до лікування цього розповсюдженого захворювання. При традиційному підході використовували загальноприйняті уявлення про те, що в основі патогенезу ІХС є невідповідність між доставкою та потребою міокарда в кисні [1–3]. Виходячи з цього, основним напрямком пошуку лікарських засобів для лікування ІХС є винахід препаратів, які поліпшують доставку кисню до серцевого м'яза або зменшують потребу міокарда в кисні.

Проте коронародилататори в більшості випадків виявилися недостатньо ефективними, а в окремих (купірування ангінозного нападу при вираженому стенозі коронарних артерій) — навіть небезпечними для життя [2]. β -адреноблокатори проявляють кардіодепресивні властивості, у зв'язку з чим їх використання значно обмежене [3].

Останніми роками, у зв'язку з розкриттям ролі вільнорадикального окислення структурних ліпідів біологічних мембран та функцій мітохондріаль-

них ферментів [1], порушення яких при гіпоксичних станах призводить до енергодефіциту та пригнічення енергозалежних процесів, набуває розвитку новий, дуже перспективний напрямок фармакотерапії ІХС. Він передбачає використання антигіпоксантив при різних патологічних станах, у тому числі при ІХС. Підставою для такого лікування гіпоксичних станів є виділення групи антигіпоксантив, специфічних коректорів енергетичного обміну [1; 12].

Однак у таких відомих антигіпоксантив, які застосовуються в медичній практиці, як оксидутират натрію, мексидол, емоксипін і тіазоліламідетан (субстанцію вперше синтезовано на кафедрі органічної хімії НФаУ доц. Ф. В. Вошко, яка завершила стадію доклінічного вивчення) не розкриті механізми їх участі в енергетичному обміні міокардіоцитів при різних гіпоксичних станах.

Метою цієї роботи є вивчення впливу мексидолу та тіазоліламідетану на енергетичний обмін в міокарді при гострій гіпоксії.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проводилися на 64 білих щурах-самцях масою 160–180 г.

Досліджуваним групам тварин мексидол і тіазоліламідетан (ТАЕ) вводили внутрішньочеревинно за 30 хв до підйому

в барокамері [4] дозами $DE_{50} = 100$ мг/кг і 42 мг/кг маси тіла відповідно. Ці дози забезпечували максимальне виживання щурів при критичній гіпоксії. Тваринам контрольної групи вводили в однаковому об'ємі 0,9%-й розчин NaCl. Висота піднімання при визначенні виживання тварин становила 10 000 м, при вивченні метаболізму органів — 8000 м, швидкість піднімання — 50 м/с, тривалість експозиції — 30 хв. Метаболічну активність серця оцінювали за вмістом у тканинах, заморожених у рідкому азоті відразу після спуску тварин з висоти, глікогену [5], глюкози [5], лактату [6], креатинфосфату та АТФ [7]. Перекисне окислювання ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом в органах гідроперекисів ліпідів і малонного діальдегіду [8], функції антиоксидантних систем — за активністю каталази [6; 9] та супероксиддисмутази (СОД) [10]. Статистичну обробку даних проводили з використанням t -критерію Стьюдента [4].

Результати дослідження та їх обговорення

У контрольній групі (без застосування препаратів) при підніманні на висоту 8000 м загинули всі тварини. Попереднє введення мексидолу і ТАЕ ефективними дозами підвищувало резистентність тварин до гострої гіпоксії.

Вивчення метаболізму після 30 хв перебування на ви-



соті 8000 м показало, що гостра гіпоксія спричинила в серці односпрямовані зміни всіх показників, за винятком активності каталази (табл. 1). Відзначали зниження вмісту в міокарді глікогену, креатинфосфату та АТФ, збільшення вмісту глюкози і лактату. Активація гліколізу при гіпоксії та виникнення енергетичного дефіциту супроводжувалися посиленням процесів ПОЛ на фоні зниження активності СОД і каталази (табл. 2).

Мексидол і ТАЕ ефективними дозами сприяли нормалізації метаболізму в серцевому м'язі. У захищених препаратами тварин вміст глікогену в міокарді був значно вищим, а концентрація лактату нижчою, ніж у контрольній групі (див. табл. 1). Високим виявився вміст креатинфосфату. Практично однакове підвищення концентрації глюкози в серці щурів досліджуваної групи порівняно з контрольною поряд із меншим зниженням вмісту глікогену і приростом концен-

трації лактату свідчили про можливість активації препаратами процесу глікогонеогенезу. Уведення тваринам препаратів сповільнювало активацію процесів ПОЛ при гіпоксії (див. табл. 2). При цьому вміст малонового діальдегіду і гідроперекисів ліпідів підвищувався у меншій мірі порівняно з відповідними контрольними величинами (вірогідно чи тенденційно). Мексидол і ТАЕ перешкоджали зниженню активності СОД. Вплив препаратів на активність каталази в серці мав нормалізуючий характер: при гіпоксії вона знижувалася, а потім — зростала.

Висновки

Введення щурам перед експериментом мексидолу і ТАЕ підвищувало резистентність серця до нестачі кисню, перешкоджало розвитку глибоких порушень енергетичного обміну, вираженого ацидозу, пригнічувало активацію процесів ПОЛ, запоби-

гало ушкодженню мембранних структур, сприяло збереженню цілісності клітини і підтриманню її функції [11; 12]. Отримані дані свідчили про те, що мексидол і ТАЕ спричинювали ефекти, характерні для препаратів-антигіпоксантив [11; 12], зокрема нормалізацію мітохондріального окисного фосфорилування. Отже, їх можна зарахувати до антигіпоксантив-коректорів енергетичного обміну.

Таким чином, можна зробити висновок, що:

1) гіпобарична гіпоксія викликає порушення метаболізму серця;

2) мексидол та тіазоліламідетан нормалізують енергетичний обмін в серцевому м'язі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лукьянова Л. Д. Антигипоксические средства метаболического типа и их защитные эффекты с учетом фенотипических особенностей организма: Тез. докл. IX Рос. нац.

Таблиця 1

Вплив мексидолу та тіазоліламідетану на енергетичний обмін у серці щурів при гострій гіпоксії, M±m

Група тварин	Показники				
	Глікоген, мг/г	Глюкоза, мкмоль/г	Лактат, мкмоль/г	Креатинфосфат, мкмоль/г	АТФ, мкмоль/г
Інтактна	9,73±1,04	4,03±0,45	4,66±0,20	5,65±0,62	6,25±0,56
Гіпоксія	4,04±0,69*	4,15±0,30	7,58±0,73*	2,87±0,51*	4,43±0,48*
Мексидол + гіпоксія	6,41±0,70**	4,24±0,27	4,38±0,49**	5,04±0,15**	5,99±0,41**
Тіазоліламідетан + гіпоксія	6,22±0,58**	4,18±0,18	4,34±0,42**	5,01±0,13**	5,99±0,40**

Примітка. У табл. 1 і 2: P<0,05; * — порівняно з інтактною групою; ** — порівняно з контрольною групою (гіпоксія).

Таблиця 2

Вплив мексидолу та тіазоліламідетану на процеси ПОЛ і активність антиоксидантних ферментів у серці щурів при гострій гіпоксії, M±m

Група тварин	Показники			
	Гідроперекиси, OD ₄₈₀	Малоновий діальдегід, мкмоль/г	СОД, од. акт./мг білка	Каталаза, од. акт./мг білка
Інтактна	0,186±0,013	19,38±5,43	1,93±0,17	0,343±0,027
Гіпоксія	0,205±0,011	26,46±5,48	1,05±0,13*	0,258±0,010*
Мексидол + гіпоксія	0,257±0,011**	21,47±3,84	1,51±0,09**	0,614±0,084**
Тіазоліламідетан + гіпоксія	0,255±0,013**	21,45±3,90	1,50±0,07**	0,614±0,082**



конгр. «Человек и лекарство». — М., 2002. — С. 652.

2. *Dipyridamole myocardial perfusion tomography in patients with severe aortic stenosis* / M. O. Demirkol, B. Yaymac, H. Debe et al. // *Cardiology*. — 2002. — Vol. 97, N 1. — P. 37-42.

3. *Picano E. Dipyridamole in chronic stable angina pectoris A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study* // *Eur. Heart S.* — 2001. — Vol. 22, N 11. — P. 1785-1793.

4. *Сернов Л. Н., Гацура В. В.* Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — 352 с.

5. *Калашников В. С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. — Минск: Беларусь, 2002. — Т. 2. — С. 359.

6. *Методы исследования в профпатологии* / Под ред. О. Г. Архипова. — М., 1988. — 207 с.

7. *Прохорова М. И.* Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): Учеб. пособие. — Л., 1982. — С. 272.

8. *Spectrophotometric assay for lipid peroxides in serum lipoproteins absing a commercialy unavailable reagent* / E. L. Saadanim, L. L. Esterbauer, M. Sayed et al. // *S. Lipid Res.* — 1989. — Vol. 30. — P. 627-630.

9. *Methods on Enzymatic Analysis* / Ed. H. U. Bergmeyer — N.-Y., 1974. — Vol. 1. — P. 743-748.

10. *L'able M. R., Ficher P. W.* Automated assay of superoxidectismutase in blood // *Methods Enzymology*. — 1990. — Vol. 186. — P. 232-237.

11. *Мексидол* — отечественный препарат нового поколения ООО НПК «Фармасофт». — М., 2003. — С. 23.

12. *Методические рекомендации по применению препарата мексидол в комплексном лечении больных с острым панкреатитом* / Н. А. Кузнецов, Г. В. Родоман, Л. А. Лаберко и др. — М.: РГМУ; 2003. — 26 с.

УДК 615.31:547.462.3]015.46

Н. М. Кононенко, А. І. Березнякова

МЕХАНІЗМ АНТИФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ДІЇ СУКЦИФЕНАТУ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Практична медицина відчуває певний дефіцит у фармакологічних засобах, які активно впливають на систему згортання крові. Виникає безліч нових проблем при зупинці капілярно-паренхіматозних кровотеч, незважаючи на широкий вибір гемостатичних препаратів [1–3]. З існуючих препаратів коагулотропної дії найбільш ефективними є фармакологічні речовини тваринного походження (фактори згортання крові, фібриноген та ін.). Висока вартість сировини створює певні труднощі для адекватного задоволення потреб охорони здоров'я. Обмежено вибір як гемостатичних, так і антифібринолітичних препаратів. За даними вітчизняної літератури [4; 5], з-поміж синтетичних антифібринолітичних препаратів для зупинки капілярно-паренхіматозних кровотеч найчастіше використовується лише ϵ -амінокапронова кислота. Все це зумовлює необхідність подальшого пошуку нових гемостатиків, що дозволять поліпшити якість лікування завдяки впливу на різні етапи згортання крові.

Пошук біологічно активних сполук у низці похідних бурштинової кислоти становить науковий та практичний інтерес через те, що цим сполукам притаманний широкий спектр фармакологічної дії та низька токсичність.

У зв'язку з цим пошук і подальше фармакологічне вивчення похідних сукцинової кислоти, на нашу думку, є перспективним.

У Національному фармацевтичному університеті було синтезовано препарат з умовною назвою «Сукцифенат», що має гемостатичну дію. Сукцифенат належить до похідних 4-ацетилсукцинанілової кислоти [6]. Раніше було встановлено, що він впливає на фібринолітичну активність крові як її інгібітор, аналогічний дії ϵ -амінокапронової кислоти. Метою нашої роботи було вивчення механізму антифібринолітичної дії сукцифенату.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення механізму антифібринолітичної дії сукцифенату проводили на 8 кролях-

самцях масою 2,3–2,6 кг. З даних літератури відомо про різноспрямовану дію інгібіторів фібринолізу, які можна поділити на антиактиватори, що перешкоджають процесу активації плазміногену, тобто утворенню активного протеолітичного ферменту, й антиплазміни, які блокують протеолітичну дію плазміну відносно фібриногену та інших білків [7]. У зв'язку з цим ми модулювали порушення фібринолізу введенням прямого і непрямого активаторів фібринолізу — урокінази та стрептокінази — *in vitro*.

Результати впливу сукцифенату на фібриноліз, який був ферментативно активований, реєстрували методом тромбоеластографії, що дозволяє графічно записувати процес згортання в цілому — від появи перших ниток фібрину до кінцевої фази (фібринолізу) [8]. Принцип дії тромбоеластографа ґрунтується на вимірюванні в'язкості крові, що змінюється в процесі згортання. Основною частиною приладу є кювета, в якій міститься досліджувана кров. За допомогою

