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

2. *Dipyridamole* myocardial perfusion tomograthy 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.* Dipiridamole 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 conmercialy uvailable reagent / E. L. Saadanim, L. L. Esterbauer, M. Sayed et al. // S. Lipid Rer. — 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 грунтується на вимірюванні в'язкості крові, що змінюється в процесі згортання. Основною частиною приладу є кювета, в якій міститься досліджувана кров. За допомогою

електродвигуна з приводом кюветі надають коливального руху навколо вертикальної осі на кут 4°45′. У кювету встромляють стрижень з диском на кінці. При згортанні в'язкість крові поступово збільшується і підсилює зчеплення між диском і кюветою, внаслідок чого збільшується амплітуда повороту диска. Реєструючим механізмом записується рух диска. Для реєстрації коливань використовують фотосвітловий запис.

Враховуючи односпрямованість дії, для порівняння використовували ε-амінокапронову кислоту. Дози сукцифенату і препарату порівняння розраховували за допомогою методу однокамерної моделі та даних фармакокінетики про максимальну концентрацію нового препарату і ε-амінокапронової кислоти у крові [8]. Встановлено, що кількість сукцифенату в 0,1 мл крові при його введенні тваринам ефективною дозою дорівнює 0,005 мг, а доза ε-АКК в аналогічному об'ємі крові — 0,01 мг.

Для порівняльної інтерпретації отриманих результатів попередньо були зняті п'ять тромбоеластографічних контролів: 1-й — інтактний; 2-й — стрептокіназний; 3-й — урокіназний; 4-й — із сукцифенатом; 5-й — із препаратом порівняння.

Для отримання інтактного контролю в прогріту при 37 °С кювету поміщали 0,2 мл цитратної крові, 0,05 мл вероналового буфера (pH = 7,4) і 0,1 мл 1,29%-го розчину хлориду кальцію та реєстрували на приладі нормограму. Для активації фібринолізу використовували робочі розчини стрептокінази й урокінази, що спричинюють лізис фібринового згустка протягом 40 і 30 хв відповідно. При тромбоеластографічній реєстрації процесу згортання контрольної суміші, що містило 0,2 мл цитратної крові, 0,05 мл стрептокінази (урокінази) у вероналовому буфері, під дією 0,1 мл 1,29%-го розчину хлориду кальцію відбувалися нейтралізація стабілізатора і послідовна активація процесу коагуляції. Під впливом активаторів плазміногену — стрептокінази й урокінази — здійснювався процес непрямої (прямої) активації фібринолізу. Активний фермент — плазмін, що утворився, протеолітично розщепив фібриновий згусток і фібриноген на розчинні пептиди. При графічному записі внаслідок швидкої дилюції фібринового згустка, який утворився, реєстрували характерні вкорочені веретеноподібні криві, що свідчить про повне розчинення згустка. Після запису наявності фібриногену і фібрину в кюветі не встановлено.

Одержано тромбоеластографічний запис процесу утворення згустка контрольної суміші, що містила 0,2 мл цитратної крові, 0,05 мл розчину сукцифенату і 0,1 мл розчину хлориду кальцію.

Подальшим етапом була графічна реєстрація процесу згортання сумішей, що містять стрептокіназу і сукцифенат, урокіназу і сукцифенат.

При вивченні тромбоеластографічних кривих враховували характер запису і такі показники:

R — час реакції, відображає швидкість утворення тромбокінази і тромбіну, залежить від активності тромбокінази і характеризує I і II фази процесу згортання крові;

MA — максимальна амплітуда тромбоеластограми, яка характеризує щільність, еластичність і величину фібринового згустка, що утворився; залежить від концентрації та повноцінності утворених ниток;

L — час лізису, за допомогою якого визначають час від моменту появи фібринових ниток до повного їхнього розчинення;

$$n = \frac{Lo}{Lk}$$ — індекс інгібіції фібринолізу (відносн. од.), характеризує антифібринолітичну ефективність досліджуваного препарату, де *Lo* — час лізису фібринового згустка суцільної крові при активації фібринолізу за допомогою додавання стрептокінази і урокінази в присутності препарату;

Lk — час лізису фібринового згустка суцільної крові при стрептокіназній (урокіназній) активації фібринолізу.

Індекс інгібіції, що дорівнює 1,5 і більше, свідчить про наявність антиактиваторних властивостей досліджуваної речовини, 10 і більше — про повну нейтралізацію фібринолітичної дії стрептокінази (урокінази) [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних тромбоеластичних досліджень, які подано в таблиці, свідчить про те, що в контролі без додавання активаторів фібринолізу сукцифенат і ε-АКК відповідно в 2,3 і 3,1 разу підвищували активність початкових фаз гемокоагуляції. При введенні активаторів фібринолізу ці ж параметри порівняно з даними контрольної групи свідчили про розвиток фібринолізису: час реакції збільшувався при додаванні до крові стрептокінази — в 1,4 разу; урокінази — у 1,5 разу; концентрація і швидкість формування фібринових ниток помітно знижувалася в 2,6 і 2,7 разу відповідно, відмічалося розчинення фібринового згустка, що підтверджує дані літератури відносно фібринолітичної дії стрептокінази та урокінази [9]. При додаванні до цитратної крові суміші стрептокінази і сукцифенату відбувалося повне гальмування процесу стрептокіназної активації фібринолізу, утворення повноцінного фібринового згустка і збереження динамічних властивостей фібринових ниток, які формуються. Аналогічні результати спостеріга-

Таблиця

Результати тромбоеластографічних досліджень антифібринолітичної активності сукцифенату і ε-амінокапронової кислоти, x±Sx

№ серії	Умови досліду	Показники тромбоеластограм				Фібриноген, мг
		R, мл	MA, мл	L, мл	Індекс інгібіції, від. од.	
1	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл вероналового буфера; 0,1 мл 1,29%-го розчину хлориду кальцію (інтактний контроль)	48,4±3,4	53,6±1,2	Не визначається	—	1,9±0,1
2	0,2 мл цитратної крові; 0,5 мл розчину сукцифенату; 0,1 мл розчину хлориду кальцію (контроль із сукцифенатом)	20,6±1,4*	64,2±1,5*	Не визначається	—	2,00±0,07
3	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл розчину ε-АКК; 0,5 мл розчину хлориду кальцію (контроль з ε-амінокапроновою кислотою)	15,6±1,0*	75,2±0,9*	Не визначається	—	2,10±0,05
4	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл розчину стрептокінази; 0,1 мл розчину хлориду кальцію (стрептокіназний контроль)	69,8±3,7	20,4±1,2	387,5±2,3	—	—
5	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл розчину урокінази; 0,1 мл розчину хлориду кальцію (урокіназний контроль)	70,8±4,9	19,6±0,7	293,9±4,8	—	—
6	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл суміші: 0,1 мл розчину стрептокінази та 0,1 мл розчину сукцифенату; 0,1 мл розчину хлориду кальцію	51,4±3,4**	55,4±0,9**	Не визначається	10	2,0±0,1
7	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл суміші: 0,1 мл розчину стрептокінази; 0,1 мл розчину ε-АКК; 0,1 мл розчину хлориду кальцію	38,8±2,9**	58,6±1,05**	Не визначається	10	2,00±0,03
8	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл суміші: 0,1 мл розчину урокінази; 0,1 мл розчину сукцифенату	19,8±4,7**	32,4±0,52**	Не визначається	10	2,00±0,05
9	0,2 мл цитратної крові; 0,05 мл суміші: 0,1 мл розчину урокінази; 0,1 мл розчину ε-АКК	20,4±3,8**	40,8±0,7**	Не визначається	10	2,00±0,03

Примітка. n = 5; * — P<0,05 порівняно з інтактним контролем; ** — P<0,05 порівняно з контролем зі стрептокіназою та урокіназою.

лися при додаванні до крові суміші стрептокінази і ε-АКК, що узгоджується з даними літератури про те, що амінокапронова кислота є інгібітором фібринолітичної активності крові [10]. Дослідження з урокіназною активацією фібринолізу свідчили про ту ж спрямованість дії сукцифенату і препарату порівняння, але з менш вираженим інгібуючим ефектом сукцифенату.

Таким чином, встановлено, що механізм антифібринолітичної дії сукцифенату має антиферментний характер: блокуючи у дослідах in vitro активатори профібринолізину (плазміногену) — стрептокінази та урокіназу — та пригнічуючи дію фібринолізину (плазміну), препарат чинить специфічну кровоспинну дію. Одночасно спостерігали тенденцію до зниження початкових фаз коагуляції.

Висновки

1. Сукцифенат сповільнює фібринолітичну активність крові інтактних тварин при порушенні фібринолізу, спричиненому прямою і непрямою активацією плазміногену.

2. Механізм антифібринолітичної дії сукцифенату має антиферментний характер, який проявляється у блокуванні активаторів профібринолізину (стрептокінази і урокінази) та пригніченні дії фібринолізину в дослідах in vitro, що спричинює специфічну кровоспинну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Беленький В. М.* Борьба с острой кровопотерей на передовых этапах медицинской эвакуации // Воен.-мед. журнал. — 1995. — № 1. — С. 32-34.

2. *Виговська Я. І.* Геморагічні захворювання. — Львів: ВАТ «Бильбос», 1999. — 235 с.

3. *Виговська Я. І., Руденко В. П., Новак В. Л.* Діагностика та лікування спадкових коагулопатій: Метод. рекомендації. — Львів: Укр. центр мед. інформації та патентно-ліцензійної роботи, 1997. — 15 с.

4. *Макаров В. А., Белозерская Г. Г., Петрухина Г. Н.* Гемостатические

средства резорбтивного действия // Гематология и трансфузиология. — 1992. — Т. 37, № 1. — С. 34-36.

5. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: В 2-х томах. — Т. 2. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С. Б. Дивов, 2002. — 608 с.

6. *Сукцифенат* — новий гемостатичний препарат / О. В. Береснов, А. М. Тищенко, Т. В. Козлова та ін. // Вісник фармації. — 1996. — № 3-4. — С. 121-123.

7. *Пелькис П. С., Шевченко Л. А., Лозинскис М. О.* Синтетические ингибиторы фибринолиза. — К.: Наук. думка, 1986. — 170 с.

8. *Баркаган З. С., Момот А. П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 286 с.

9. *Вакулина О. П., Попкова Е. В., Исаченков В. А.* Взаимодействие активаторов плазминогена урокиназного типа с сывороткой крови человека // Вопросы мед. химии. — 1988. — Т. 34, вып. 4. — С. 32-36.

10. *Біологічна* активність похідних ε-амінокапронової кислоти / В. П. Черних, А. І. Березнякова, О. А. Бризицька та ін. // Клін. фармація. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 64-67.

УДК 612.832/.833:577.175.44]-02-092.9

Є. А. Макій, О. Г. Родинський, О. В. Мозгунов

ОСОБЛИВОСТІ АНТИДРОМНОЇ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НЕРВОВО-М'ЯЗОВИХ СИНАПСІВ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ СИСТЕМНОЇ ДІЇ ПРОЗЕРИНУ І 4-АМІНОПІРИДИНУ

Дніпропетровська державна медична академія

Зворотні впливи постсинаптичної активності на пресинаптичні процеси та стан біоелектричної активності моторних закінчень нервово-м'язових синапсів за умов блокування холінестерази впродовж тривалого часу привертають увагу дослідників [1; 2], оскільки ці впливи можуть бути суттєвою ланкою у механізмі розвитку судом і контрактур.

Раніше повідомлялося [2], що гальмування активності ацетилхолінестерази за допомогою прозерину може спричинити антидромну біоелектричну активність у периферичних ділянках вентральних корінців (ВК) спинного мозку (СМ).

Виникає питання: чи може спричиняти цю активність блокатор потенціалкеруючих K^+-каналів — 4-амінопіридин (4-АП), який здатний підвищувати ефективність синаптичної передачі як центральних, так і нервово-м'язових синапсів [3–5]. З'ясування цього і стало метою нашого дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 28 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200–230 г. У першій серії експериментів досліджували вплив прозерину (виробництво дослідного заводу ДНЦЛЗ, Харків) дозою 0,05 мг/100 г, що застосовували інтраперитонеально.

Дію 4-АП оцінювали в другій серії експериментів. У цьому разі також інтраперитонеально вводили дану речовину (виробництво фірми "Reanal", Угорщина) дозою 0,3 мг/100 г. Через 15–60 хв оцінювали біоелектричну активність ефферентних волоконець після дії вищезазначених речовин.

Особливості методики реєстрації викликаної антидромної активності детально описані в літературі [2; 6; 7].

Результати дослідження та їх обговорення

До застосування прозерину або 4-АП у відповідь на супрамаксимальну стимуляцію сідничого нерва ми відводили від периферичної ділянки вентрального корінця (ВК) високоамплітудні потенціали дії (ПД), які завжди виникають у фізіологічних умовах [2; 7]. Середня амплітуда цього ПД становила (9,86±0,54) мВ, латентний період (ЛП) — (0,90±0,04) мс, а загальна тривалість — (1,70±0,07) мс (n=8). Після ПД ВК антидромної відповіді не зафіксовано (рис. *1, а*).

Введення прозерину вже через 15 хв спричинило появу антидромної активності у відповідь на поодиноке подразнення нерва. Відразу після високоамплітудного ПД ВК в цьому корінці виникала високочастотна асинхронна біоелектрична активність, амплітуда максимального піку якої становила (1,06±0,10) мВ (n=8). Кількість піків у такій антидромній відповіді дорівнювала в середньому (63,0±10,8) відповідей, ЛП виникнення цієї активності, рахуючи від закінчення ПД ВК, становив (0,24±0,02) мс. Загальна тривалість дорівнювала (4,78±0,6) мс (n=8) (рис. *1, б*).

Через 30 хв після введення прозерину спостерігали картину, близьку до інтервалу в 15 хв; кількісні показники змінювалися невірогідно. Так, максимальна амплітуда асинхронного антидромного піку трохи зменшувалася і становила (0,93±0,20) мВ (n=8). Кількість піків у цій відповіді зменшувалася і становила в середньому 39,3±1,5, а ЛП суттєво не