

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ 7- β -ЭТАНОАТ-8-ГИДРОГЕН 3-МЕТИЛКСАНТИНА НА СИСТЕМНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

А. В. Таран, Б. А. Самура

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено исследование влияния аммониевых солей 7- β -этанат-8-гидроген 3-метилксантина на системное артериальное давление лабораторных животных. Обнаружено, что наиболее выраженное гипотензивное действие проявило соединение № 4, которое снижало артериальное давление подопытных животных на 25,5 мм рт. ст. и превышало препарат сравнения папаверина гидрохлорид.

Ключевые слова: аммониевые соли 7- β -этанат-8-гидроген 3-метилксантина, гипотензивная активность.

RESEARCH OF INFLUENCE OF AMMONIUM SALTS OF 7- β -ETANOAT-8-GIDROGEN 3-METILKSANTIN ON SYSTEM ARTERIAL TENSION

A. V. Taran, B. A. Samura

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: research of influence of ammonium salts of 7- β -etanoat-8-gidrogen 3-metilksantin is conducted on the system arterial tension of laboratory animals. It was discovered that the most expressed hypotension action was shown by substance № 4, which reduced the arterial tension of experimental animals on 25,5 mm of mer. col. and exceeded preparation of comparison of papaverin hydrochlorid.

Key words: ammonium salts of 7- β -etanoat-8-gidrogen 3-metilksantin, hypotension activity.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 577.121.7:616-055.4:577.24

ДІЯ ІНОКСАРИЛУ НА СТАН ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

© Н. М. Кононенко, Д. В. Гаман, М. В. Рибалкін

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено порівняння дії іноксарилу і мексидолу на стан периферійної крові щурів в умовах хронічної гемічної гіпоксії. Встановлено, що іноксарил активує синтез гемоглобіну, а в окремі терміни впливає на посилення еритропоезу. За дією на кров не поступається мексидолу.

Ключові слова: гемічна гіпоксія, антиоксиданти, кров, іноксарил.

Вступ. Серцево-судинні і цереброваскулярні захворювання найчастіша причина смертності у всьому світі. Вивчення механізмів пошкодження тканин при судинних катастрофах привело до виявлення найбільш значущих патофізіологічних процесів [1].

Найбільш універсальними патологічними станами, що виникають при максимально широкому

спектрі захворювань (будь-які форми дихальної, серцево-судинної недостатності, крововтрата, ішемія мозку і міокарда, порушення мозкового або периферійного кровообігу та ін.) є гіпоксія і неконтрольовані вільнорадикальні реакції [2].

При гіпоксії спостерігають порушення окиснювальних процесів у тканинах, що виникає при недостатньому надходженні кисню або пору-

шенні його утилізації в процесі біологічного окиснення (киснева недостатність, голодування); порушення функціонування цитоплазматичних і ендоплазматичних мембран, які можуть проявлятися у вигляді зниження величини потенціалу спокою клітинної мембрани; зміни функціонування транспортних систем; порушення їх проникності [3].

Фармакотерапія серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань практикує використання цілого комплексу препаратів різної спрямованості дії. Насамперед, до них належать антигіпоксанти і антиоксиданти, вазоактивні засоби, ноотропи та ін. [4]. Особливий інтерес становить розробка і впровадження в клінічну практику препаратів, які, з одного боку, діють на різні ланки патогенезу гіпоксії та ішемії тканин, а, з іншого боку – дозволяють скоротити традиційно тривалі терміни терапії і виключити поліпрагмазію [5]. За даними літератури, антигіпоксичні властивості будь-якої сполуки пов'язані з її можливістю запобігати грубим гематологічним змінам або нівелювати їх.

Мета роботи – вивчення впливу нового похідного α -ариламід- α -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти, з умовною назвою іноксарил, на периферійну кров щурів в умовах хронічної гемічної гіпоксії.

Методи дослідження. Експеримент виконано на 40 нелінійних білих щурах обох статей масою (200±10) г. Модель хронічної гемічної гіпоксії відтворювали за модифікованою нами методикою О. Е. Макушкіної [6]. Тваринам у першу і третю добу досліду підшкірно вводили натрію нітрит в дозі 50 мг/кг маси тіла. Досліджувану сполуку в дозі 10% ЛД₅₀ (ЛД₅₀=3166,7 мг/кг) тварини отримували один раз на добу внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії з додаванням твіну-80. Рефренс-препарат – мексидол вводили внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг. Тварини контрольної групи отримували суміш дистильованої води і твіну-80.

Кров для дослідження брали з яремної вени на 3-тю, 5-ту, 7-ту та 10-ту добу досліду. Кількість еритроцитів, лейкоцитів визначали меланжерним методом з подальшим підрахунком у камері Горяєва [7], формулу білої крові – шляхом мікроскопії «мазка» крові на склі [8], швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – мікрометодом Панченкова [9], гемоглобін (Hb) – колориметричним методом у гемометрі ГС-2 [10].

Результати й обговорення. Встановлено, що на першу добу експерименту у тварин з хронічною гемічною гіпоксією достовірних змін у периферійній крові не виявлено порівняно з інтактними тваринами (табл. 1).

Таблиця 1. Картина периферійної крові на першу добу хронічної гемічної гіпоксії ($\bar{x}\pm Sx$, $p>0,05$)

Показник крові	Умови досліду	
	хронічна гемічна гіпоксія	інтактні
еритроцити	7,55±0,41	7,5±0,4
НЬ	142,00±3,0	144,00±3,05
кольоровий показник	0,80±0,09	0,81±0,07
лейкоцити	11,93±0,65	11,8±0,6
еозинофіли	1,05±0,2	1,0±0,3
нейтрофіли	25,8±1,0	26,0±1,0
паличкояд.	8,1±0,6	8,0±0,5
сегментояд.	18,0±0,5	18,0±0,5
лімфоцити	68,7±0,95	69,0±0,9
моноцити	3,03±0,3	3,0±0,4
ШОЕ	2,71±0,25	2,7±0,3

На 3-тю добу у тварин контрольної групи достовірно збільшилася кількість еритроцитів, лейкоцитів, концентрація гемоглобіну, ШОЕ порівняно з відповідними показниками щурів інтактної групи (табл. 2), при цьому різниці у формулі білої крові виявити не вдалося.

Під впливом іноксарилу вміст гемоглобіну в крові щурів підвищувався, але не перевищував аналогічний показник у тварин контрольної групи та щурів, які отримували мексидол. Решта показників мала схожу динаміку, яка практично не відрізнялася між групами.

На 5-ту добу розвитку патологічного процесу у щурів, які не отримували лікування, на тлі еритроцитозу, відбувалася нормалізація основних гематологічних показників.

Аналогічні зміни спостерігали під впливом мексидолу. Разом з тим введення іноксарилу сприяло підвищенню рівня гемоглобіну та еритроцитів, що достовірно перевищувало відповідні показники контрольних тварин та щурів, які отримували мексидол. При цьому статистично достовірної різниці в показниках білої крові не виявлено.

Таблиця 2. Картина периферійної крові щурів при хронічній гемічній гіпоксії

Умови досліджу	Показник крові									
	еритроцити, 10 ¹² /л	Hb, г/л	КП	лейкоцити, 10 ⁹ /л	Еозинофіли	нейтрофіли		лімфоцити	моноцити	ШОЕ, мм/год
						паличкояд.	сегментояд.			
3-тя доба										
іноксарил	8,0±0,3 */**	150±3,0 */**	0,80±0,1	13,4±0,5 */**	1,1±0,3	8,1±0,4	19,9±1,5	68,9±0,9	3,0±0,4	3,8±0,2 */**
мексидол	8,4±0,3 */**	158±3,0 */**	0,81±0,1	13,4±0,5 */**	0,9±0,3	7,9±0,5	17,8±0,5	68,8±0,9	2,9±0,4	4,1±0,1 **
контроль	8,7±0,2 **	166±0,7 **	0,8±0,1	13,1±0,3 **	1,3±0,3	7,8±0,5	18,6±0,5	68,0±0,8	3,1±0,4	3,9±0,2 **
інтактні	7,5±0,4	144±3,1	0,81±0,1	11,8±0,6	1,0±0,3	8,0±0,5	18,0±0,5	69,0±0,9	3,0±0,4	2,7±0,3
5-та доба										
іноксарил	9,6±0,3 */**	168±4,0 */**	0,80±0,1	11,6±0,5	1,1±0,3	8,1±0,4	19,9±0,5	68,9±0,9	3,0±0,4	2,7±0,5
мексидол	8,9±0,3	153±3,0	0,81±0,1	11,4±0,5	0,9±0,3	7,9±0,5	17,8±0,5	68,8±0,9	2,9±0,4	2,9±0,4
контроль	8,7±0,2	156±0,7	0,8±0,1	12,1±0,3	1,3±0,3	7,8±0,5	18,6±0,5	68,0±0,8	3,1±0,4	2,7±0,3
інтактні	7,5±0,4	144±3,1	0,81±0,1	11,8±0,6	1,0±0,3	8,0±0,5	18,0±0,5	69,0±0,9	3,0±0,4	2,6±0,3
7-ма доба										
іноксарил	10,9±0,3	170±4,0 */**	0,80±0,1	11,6±0,5	1,1±0,3	8,1±0,4	19,9±1,5	68,9±0,9	3,0±0,4	2,6±0,1
мексидол	8,6±0,3	153±3,0 */**	0,81±0,1	11,4±0,5	0,9±0,3	7,9±0,5	17,8±0,5	68,8±0,9	2,9±0,4	2,8±0,4
контроль	7,7±0,2	142±0,7 **	0,8±0,1	13,1±0,3	1,3±0,3	7,8±0,5	18,6±0,5	68,0±0,8	3,1±0,4	2,9±0,5
інтактні	7,5±0,4	144±3,1	0,81±0,1	11,8±0,6	1,0±0,3	8,0±0,5	18,0±0,5	69,0±0,9	3,0±0,4	2,6±0,2
10-та доба										
іноксарил	11,5±0,3	168±4,0 */**	0,80±0,1	11,6±0,5	1,1±0,3	8,1±0,4	19,9±1,5	68,9±0,9	3,0±0,4	2,6±0,1
мексидол	8,7±0,3	150±2,0 */**	0,81±0,1	11,4±0,5	0,9±0,3	7,9±0,5	17,8±0,5	68,8±0,9	2,9±0,4	2,8±0,4
контроль	7,6±0,2	144±0,7	0,8±0,1	13,1±0,3	1,3±0,3	7,8±0,5	18,6±0,5	68,0±0,8	3,1±0,4	2,9±0,5
інтактні	7,5±0,4	142±1,8	0,81±0,1	11,8±0,6	1,0±0,3	8,0±0,5	18,0±0,5	69,0±0,9	3,0±0,4	2,6±0,2

Примітки: *p<0,05 – відносно контролю; ** p<0,05 – відносно інтактних тварин.

На 7-му добу ми спостерігали тенденція до зниження гемоглобіну в крові щурів контрольної групи, тоді як решта показників коливалася в межах норми.

Концентрація гемоглобіну під впливом іноксарилу залишалася підвищеною порівняно з показниками щурів контрольної, інтактної груп і тварин, які отримували мексидол.

На 10-ту добу експерименту нами встановлено зменшення рівня гемоглобіну в крові тварин, яким не вводили фармакологічні засоби. Одночасно під впливом іноксарилу концентрація ге-

моглобіну залишалася на високих цифрах, що перевищувало відповідні показники тварин, які отримували мексидол.

Крім того, введення щурам іноксарилу в пізні терміни патологічного процесу приводило до посилення еритропоезу.

Висновки. Іноксарил в умовах хронічної гемічній гіпоксії активізує синтез гемоглобіну, а у віддалені терміни патологічного процесу (7-10-та доба) підсилює еритропоез, що перевищує дію мексидолу.

Література

1. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині; / [Беркало Л. В., Бобович О. В., Боброва Н. О. та ін.] / За ред. І.П. Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.
2. Механизмы развития острой гипоксии и пути ее

фармакологической коррекции / [Евсеева М. А., Евсеев А. В., Вдвигцев В. А., Шабанов П. Д.] // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2008. – № 6 (1). – С. 2–24.

3. Зарубина И. В. Нейронаука. Нейропротекторные эффекты антигипоксанта антизола и триметазидина при острой гипоксии и ишемии мозга / [И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов] // Междунар. научно-практич. журнал. – № 1. – 2005. – С. 8–11.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям в лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М.: «МЕДпресс-информ», 2004. – 920 с.
5. Камышников В. С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили: справочное пособие / [В. С. Камышников]. – Минск: Беларусь, 2005. – 176 с.
6. Кушкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / [А. А. Кушкун] – М.: ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 800 с.
7. Сопоставление антигипоксических и антиоксидантных свойств производных аминотиола и тиазининдола [Лукк Н. В., Зубина И. В., Шабанов П. Д.] // Эксперим. и клинич. фармакол. – 2009. – Т.72, № 4. – С. 36–42.
8. Макушкина Э.О. Защитно-адаптационные функции белков крыс при гемической гипоксии, вызванной хроническим поступлением нитрита натрия: автореф. дис.... канд. наук. / Э. О. Макушкина. – Фрунзе, 1979. – 24 с.
9. Аминотиоловые антигипоксанта при травматическом отеке мозга / Новиков В. Е., Понамарева Н. И., Шабанов П. Д. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – Смоленск – Спб.: ЛВИ – Спб, 2008. – Т 6, № 3. – С. 3–56.
10. Фармакологические корректоры гипоксии / [Шабанов П.Д., Зарубин И.В., Новиков В.Е., Циган Е.Н.]; под. ред. А. Б. Делевикина. – Спб.: Н.-Л., 2010.

ДЕЙСТВИЕ ИНОКСАРИЛА НА СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Н. Н. Кононенко, Д. В. Гаман, Н. В. Рыбалкин

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено сравнение воздействия иноксарила и мексидола на состояние периферической крови крыс в условиях хронической гемической гипоксии. Установлено, что иноксарил активизирует синтез гемоглобина, а в отдельные сроки влияет на усиление эритропоэза. По своему воздействию на кровь не уступает мексидолу.

Ключевые слова: гемическая гипоксия, антиоксиданты, кровь, иноксарил.

INFLUENCE OF INOXARILE ON A PERIPHERAL BLOOD STATE OF RATS ON THE MODEL OF A CHRONIC HEMIC HYPOXIA

N. M. Kononenko, D. V. Hama, M. V. Rybalkin

National University of Pharmacy

Summary: the comparison of influence of inoxarile and mexidole of a sodium on a state of peripheral blood of rats in the conditions of chronic hemic hypoxia was carried out. It was set, that inoxarile labilizes synthesis of a hemoglobin and assists an amplification to an erythropoiesis in the remote period. Its influence on blood does not yield of a mexidole.

Key words: hemic hypoxia, antihypoxation, blood, inoxarile.