

АНТИГИПОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРОИЗВОДНОГО ФЕНОТИАЗИНА МИКС-8

Ивашев Михаил Николаевич,

Д.м.н., профессор, Пятигорская государственная фармацевтическая академия
ivashev@bk.ru

Масликова Галина Викторовна,

К.м.н, доцент, Пятигорская государственная фармацевтическая академия
maslikova_kmv@mail.ru

Саркисян Кристина Хореновна,

К.фарм.н., преподаватель, Пятигорская государственная фармацевтическая академия
kristyfarm@rambler.ru

14.03.06

Аннотация: Препараты на основе фенотиазина обладают широким спектром биологического действия. Эффекты производных фенотиазина при гипоксических состояниях не изучены. В нашей работе исследовали антигипоксическое действие нового производного фенотиазина – соединения МИКС-8 и препаратов сравнения каптоприла и этацизина на моделях циркуляторной и нормобарической гипоксий. Установлено, что вещество МИКС-8 обладает выраженной антигипоксической активностью.

Ключевые слова: производное фенотиазина – МИКС-8, этацин, каптоприл, гипоксия.

ANTIHYPOXICAL EFFECT PHENOTHIAZINE DERIVATIVE MIX-8

Ivashev Michail Nikolaevich

Doctor of Medical Sciences, professor, Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

Maslikova Galina Viktorovna

Ph.D. of Medical Sciences, Associate Professor, Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

Sarkisyan Kristina Chorenovna

Ph.D. of pharmacological sciences, teacher, Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

Abstract: In medical practice, drugs -derivatives of phenothiazine- are used in the pathology of various organs and systems of the human body. These drugs are more effective for diseases of the central nervous system. Effect of phenothiazine derivatives on the indices of the hypoxia pathology is searched less. The results of experimental work of the study of antihypoxia properties of phenothiazine derivative – MIX - 8 have antihypoxia effect more then effects drugs ethacyzin and captopril.

Key words: phenothiazine derivative – MIX–8, ethacyzin, captopril, antihypoxia activity.

Актуальность. В патогенезе экстремальных состояний ведущую роль отводят постгипоксическим нарушениям. Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий развитие самой разнообразной патологии. Наиболее часто гипоксические состояния возникают при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В наиболее общем виде гипоксию можно определить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования

[2,3]. Энергетический дисбаланс в клетках организма нередко определяет необратимость патологического процесса и недостаточную эффективность терапии заболеваний, обусловленных или осложненных гипоксической, циркуляторной или тканевой гипоксией – шок, кровопотеря, инфаркт миокарда, инсульт, тяжелые интоксикации, хроническая сердечная недостаточность [1]. Арсенал средств с противогипоксическим действием весьма ограничен. Поскольку в основе развития органических повреждений миокарда лежат ишемические нарушения сердечной мышцы, перспективным

является разработка препаратов, обладающих антигипоксическим действием, способных в условиях тяжелой гипоксии восстановить энергетический потенциал клетки и предотвратить развитие необратимых изменений в организме [5]. В связи с этим представляло интерес изучить влияние нового производного фенотиазина МИКС-8 на устойчивость животных к различным видам гипоксий.

Цель работы: изучить возможность фармакологической коррекции гипоксических состояний у животных новым производным фенотиазина - МИКС-8 в сравнении с этацизином и каптоприлом.

Материал и методы: эксперименты проведены на 24 белых крысах линии Wistar массой 280 – 300 г возрастом 5 – 7 недель и на 24 мышях-самцах массой 20 – 21 г (8 серий по 6 животных в каждой). Исследуемое вещество МИКС-8 и препараты сравнения этацизин («OlainFarm», Латвия) и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – каптоприл («Акрихин», Россия) вводили внутривенно (в дозах 1 мг/кг, 0,02 мг/кг и 0,1 мг/кг, соответственно) профилактически за 30 минут до начала развития гипоксии. Контрольной группе животных в те же сроки и тем же путем вводили изотонический раствор хлорида натрия с добавлением твина-80 в эквивалентных количествах.

Противогипоксическую активность нового производного фенотиазина и препаратов сравнения изучали на 2х моделях острой гипоксии в соответствии с методическими рекомендациями Фармкомитета РФ. Циркуляторную гипоксию воспроизводили в асептических условиях путем билатеральной окклюзии общих сонных артерий у белых крыс, наркотизированных хлоралгидратом в дозе 350 мг/кг (внутрибрюшинно). За оперированными животными вели наблюдение в течение трех суток. Учитывали гибель животных через 24, 48 и 72 часа после острой одномоментной перевязки артерий [4].

Для моделирования нормобарической гипоксии с гиперкапнией предварительно отобранных мышей – самцов с одинаковой массой помещали в стеклянные банки одинакового объ-

ема (200 см³) и герметично закрывали крышками. Контроль и опыт производили одновременно. Регистрировали время потери позы и продолжительность жизни [4]. Статистическую обработку полученных результатов производили по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ для парных и непарных выборок по критерию Стьюдента [6].

Результаты: установлено, что новое производное фенотиазина МИКС-8 и препараты сравнения оказывали неодинаковое влияние на устойчивость животных к различным видам гипоксий. При моделировании циркуляторной гипоксии в контрольной группе (1 серия опытов) большинство животных погибло в течение первых суток. Через сутки от начала гипоксии в живых осталось 50% животных, а через 72 часа после операции в контроле выживаемость животных составила 16,7%. Во второй серии опытов при профилактическом введении МИКС-8 в дозе 1 мг/кг через 24 часа после перевязки общих сонных артерий выжило 83,3% животных, а через 48 – 72 часа – 66,7%. Выживаемость животных на фоне МИКС – 8 была в 4 раза выше, чем в контроле. В третьей серии опытов выживаемость белых крыс, которым вводили этацизин в дозе 0,02 мг/кг, через 24 часа после перевязки общих сонных артерий составила 50%. Однако через 72 часа после операции осталось в живых только 33,3%. Эффект этацизина к этому времени стал практически недостоверным. Препарат сравнения каптоприл проявлял противогипоксическую активность, более выраженную, чем этацизин. Так, в первые и во вторые сутки циркуляторной гипоксии выживаемость была 66,7%, а через 72 часа – 50%, что в 3 раза превышало контроль.

Следующим этапом эксперимента было изучение влияния исследуемых веществ на устойчивость животных к нормобарической гиперкапнической гипоксии. Регистрировали длительность жизни животных в замкнутом пространстве в минутах.

В контрольной серии опытов продолжительность жизни мышей в условиях этой ги-

поксии при предварительном введении физиологического раствора составила $57,0 \pm 9,0$ минут.

Производное фенотиазина – вещество МИКС-8 в дозе 1 мг/кг проявило выраженный защитный эффект в условиях пребывания животных в герметически замкнутом пространстве: продолжительность жизни белых мышей составила $90,5 \pm 5,4$ минут, что на 63,5% (в 1,5 раза) больше, чем в контроле.

При профилактическом введении препарата сравнения этацизина (0,02 мг/кг) и каптоприла (0,1 мг/кг) время выживаемости в аналогичных условиях гипоксии составило $67,5 \pm 7,0$ и $81,5 \pm 4,8$ минуты, соответственно, что на 15,5% для этацизина и на 30% для каптоприла выше, чем в контроле.

Таким образом, производное фенотиазина – соединение МИКС-8 и каптоприл способны ингибировать патологические процессы, происходящие при гипоксии, что, скорее всего, связано с восстановлением энергетического потенциала клетки. Наибольшей противогипоксической активностью обладает вещество МИКС-8, которое, по-видимому, повышает устойчивость тканей мозга к кислородной недостаточности, способствует улучшению утилизации органами и тканями кислорода.

Вывод: новое производное фенотиазина – МИКС-8 обладает более выраженным противогипоксическим действием в сравнении с каптоприлом и этацизином, значительно повышает устойчивость животных к циркуляторной и гипоксической гипоксии.

Список литературы

1. Дугин, С.Ф. Исследование роли нейро-гуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С.Ф. Дугин, Е.А.Городецкая, М.Н.Ивашев, А.Н.Крутиков. - Информационный бюллетень РФФИ. – 1994. - Т.2. - №4. - С.292.
2. Костюченко, А.Л., Семиголовский, Н.Ю. Современные реальности клинического применения антигипоксантов / А.Л. Костюченко, Н.Ю. Семиголовский.- СПб: ФАРМиндекс-Практик. - 2002. -Вып. 3. - С. 102-122.
3. Оковитый, С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть I) / С.В. Оковитый.- СПб: ФАРМиндекс-Практик.- 2004. -Вып. 6. - С. 30-39.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. - 2-изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 418 – 420.
5. Саркисян, К.Х. Кардиотропные эффекты фенотиазина / К.Х. Саркисян, М.Н. Ивашев // Фармация. – 2010. - №4. – С. 38 – 40.
6. Хафизьянова, Р.Х. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии / Р.Х. Хафизьянова, И.М. Бурыкин, Г.Н. Алиева. – Казань: Медицина, 2006. – 374 с.