

ВИВЧЕННЯ ПРОТИГІПОКСИЧНОЇ ДІЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ

Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

volkovoyva48@ukr.net

Дослідження виконані згідно з планом НДР Національного фармацевтичного університету МОЗ України «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ державної реєстрації 0114U000956).

Вступ. Порушення ритму серця у гострому періоді інфаркту міокарда, що обтяжують перебіг цього захворювання, є однією із складних проблем сучасної кардіології [3]. Формування патогенних механізмів порушення ритму серця виникає за обов'язкової участі метаболічних і нейроциркуляторних факторів, гемодинамічних і мікроциркуляторних процесів [8,10,11]. Як відомо, при серцево-судинній патології відмічаються глибокі порушення ендотелію судин, що провокує процеси розвитку гіпоксії міокарда [1,2,7]. У зв'язку із цим, як показує клінічний досвід, під час приступу аритмії бажано застосовувати препарати із полівалентним механізмом дії, що запобігають аритмії та проявляють антигіпоксичний ефект [4,5]. З метою оптимізації створення нових високо-ефективних та малотоксичних речовин із рослинної сировини було досліджено таблетовану форму комплексу БАР *Latyrus sativus* L. (чини посівної), що містить флавоноїди, ізофлавоноїди, азотвмістні сполуки, кумарини, оксикоричні кислоти, амінокислоти (умовна назва Латирон). Проведені фармакологічні дослідження показали наявність у даного комплексу протиаритмічної дії.

Метою даної роботи є дослідження наявності у таблетованої лікарської форми комплексу БАР з чини посівної протигіпоксичної дії.

Об'єкт і методи дослідження. Протигіпоксичну активність комплексу БАР з чини посівної вивчали у порівнянні з еталонним препаратом «Натрію оксибутират» на нелінійних мишах-самцях масою (18-20) г. Тварин було розділено на три групи: 1 група – контроль, 2 група – тварини, яким вводили натрію оксибутират, 3 група – тварини, яким вводили комплекс БАР з чини посівної. Натрію оксибутират (200 мг/кг і 400 мг/кг) вводили у черевну порожнину у вигляді водного розчину за 1 годину, таблетовану форму комплексу БАР із чини посівної (20 мг/кг, 40 мг/кг, 80 мг/кг) у вигляді водного розчину вводили внутрішньошлунково за 1 годину до моделюван-

ня гіпоксії, а тваринам контрольної групи у черевну порожнину у відповідному об'ємі й у ті самі терміни вводили воду. Результати експериментів оцінювали статистично за t-критерієм Стьюдента [6].

Вплив таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної та натрію оксибутирату на тривалість життя мишей вивчали в умовах гемічної гіпоксії та гіпоксії із гіперкапнією. Гемічна гіпоксія призводить до зменшення кисневої ємності крові шляхом перетворення оксигемоглобіну. Її викликали підшкірним введенням мишам-самцям 3% розчину натрію нітриту (225 мг/кг маси тварини). Визначали тривалість життя тварин у хвиликах. Гіпоксія із гіперкапнією – кисневе голодування, в основі якого лежить зниження парціального тиску O_2 і підвищення парціального тиску CO_2 у вдихуваному повітрі. Цей вид гіпоксії викликали у мишей шляхом поміщення кожної тварини в індивідуальний скляний посуд (гермокамеру) об'ємом 200 мл. У гермокамері не було поглиначів CO_2 і води, зовнішня температура становила 20°C. Визначали тривалість життя до останнього агонального вдиху, у хвиликах [8]. Під час досліджень із тваринами поведились відповідно до правил Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для наукових цілей (Страсбург, 1986 рік).

Результати досліджень та їх обговорення. В експериментах із гемічною гіпоксією середня тривалість життя контрольних мишей становила 19,7 хв. У групі тварин, які отримували таблетований комплекс БАР із чини посівної в дозі 40 мг/кг, спостерігали збільшення тривалості життя до 23,4 хв., що співставне із дією натрію оксибутирату (табл. 1).

В умовах гіпоксії із гіперкапнією тривалість життя контрольних мишей становила 28,5 хв. і вплив комплексу БАР при цьому виді гіпоксії виявився менш

Таблиця 1.

Вплив одноразового введення таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної та натрію оксибутирату на тривалість життя мишей в умовах гемічної гіпоксії

Препарат	Доза (мг/кг)	Кількість тварин	Тривалість життя		P
			хв.	% до контролю	
контроль	—	8	19,90 ± 0,73	100,00 ± 3,81	—
таблетована лікарська форма комплексу БАР	20	7	19,30 ± 1,50	97,00 ± 7,63	>0,5
	40	8	23,60 ± 0,50	119,60 ± 3,30	<0,001
	80	6	23,50 ± 1,10	118,10 ± 5,58	<0,001
натрію оксибутират	200	6	22,30 ± 1,43	112,10 ± 7,12	<0,5
	400	6	23,80 ± 1,65	119,20 ± 8,26	<0,1

ефективним: у дозі 40 мг/кг – 99,3%, а у дозі 80 мг/кг – 114,7% по відношенню до контролю (табл. 2).

ня антиаритмічних і антигіпоксичних ефектів свідчить про гарну перспективу використання препарату для

Таблиця 2.

Вплив одноразового введення таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної та натрію оксидутирату на тривалість життя мишей в умовах гіпоксії із гіперкапнією

Препарат	Доза (мг/кг)	Кількість тварин	Тривалість життя		P
			хв.	% до контролю	
контроль	—	10	28,30 ± 1,61	100,00 ± 5,67	—
таблетована лікарська форма комплексу БАР	20	8	27,10 ± 1,97	95,10 ± 6,90	>0,5
	40	8	28,40 ± 3,22	99,70 ± 11,30	>0,5
	80	8	32,30 ± 3,20	113,30 ± 10,90	<0,5
натрію оксидутират	200	6	41,70 ± 4,60	146,30 ± 14,70	<0,05
	400	6	45,20 ± 5,13	158,20 ± 16,40	<0,01

Приведені дані досліджень свідчать про те, що комплекс БАР у дозах 40 мг/кг і 80 мг/кг виявляє виражену протигіпоксичну активність в умовах циркуляторної гіпоксії, пов'язаної зі зниженням концентрації оксигемоглобіну. Можливо, що біологічно активні речовини БАР виявляють як пряму інактивуючу дію на метгемоглобін, так і дію через регуляцію метаболізму (вуглеводний обмін); активують антиоксидантну систему в організмі та стабілізують мембрану клітин, що має величезне значення при гіпоксіях, пов'язаних з ішемією міокарда й аритміях. Поєднан-

лікування розладів серцево-судинної системи. Знижений антигіпоксичний ефект в умовах гіпоксії із гіперкапнією обумовлений тим, що комплекс БАР не впливає на дихальний центр, активність карбоангідрози та систему буферної регуляції.

Висновки. В умовах гемічної гіпоксії комплекс БАР з чини посівної у вигляді таблетованої лікарської форми в дозах 40 мг/кг і 80 мг/кг по відношенню до контролю виявив антигіпоксичну активність, більшу на 18% і 19,6%, відповідно; натрію оксидутират в дозах 200 мг/кг і 400 мг/кг – більше на 12% і 19,2%, відповідно.

В умовах гіпоксії із гіперкапнією комплекс БАР чини посівної у вигляді таблетованої лікарської форми в дозі 80 мг/кг по відношенню до контролю виявив менш виражену антигіпоксичну дію (13,3%), а натрію оксидутират у дозах 200 мг/кг і 400 мг/кг – виражену антигіпоксичну дію, на 46,3% і 58,2% більше, відповідно.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження антиоксидантної та протизапальної дії таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної.

Література

1. Bartashevych B.I. Sposoby korrektsii narusheniy kislorodnogo balansu u bol'nykh infarktomy miokarda / B.I. Bartashevych // Byull giperbar. biologii i meditsiny. – 2000. – Т. 8, № 3/4. – С. 67-79.
2. Bits` Yu.V. Sravnitel'no-patofiziologicheskie aspekty energoobespecheniya sosudistoy stenki / Yu.V. Bits`, V.P. Tishak, A.V. Ataman. – Kiev, Chernovtsy: Prut, 1999. – 330 s.
3. Bobrov V.A. Zheludochkovye aritmii (mekhanizmy razvitiya, vliyaniye disfunktsii miokarda, prognozticheskaya ozenka, differentsirovannoe lechenie) / V.A. Bobrov, O.I. Zharinov. – L'vov: Kalvariya, 1995. – 122 s.
4. Vinogradov V.M. Gipoksiya kak farmakologicheskaya problema / V.M. Vinogradov, Yu.Yu. Uryupov // Farmakologiya i toksikologiya. – 1985. – Т. 48, № 4. – С. 9-20.
5. Eksperimental'ne vivchennya antiaritmichnikh ta antifibrilyarnikh likars'kikh zasobiv / N.O. Gorchakova, I.S. Chekman, I.A. Zupanets' [ta in.] // Doklinichni doslidzhenya likars'kikh zasobiv: metod. rek. / Za red. chlen – kor. AMN Ukraini O.V. Stefanova. – K.: Avitsena, 2001. – С. 210-222.
6. Kochetov A.G. Metody statisticheskoy obrabotki meditsinskikh dannykh: metodicheskie rekomendatsii / A.G. Kochetov, O.V. Lyang, I.V. Zhiron [i dr.]. – M.: RKNPK, 2012. – 42 s.
7. Kresyun V.I. Farmakologicheskaya korrektsiya gipoksicheskikh sostoyaniy / V.I. Kresyun, V.L. Areev, O.P. Malakhova // Tez. Vsesoyuzn. konfer. – 1988. – С. 72-73.
8. Portnichenko V.I. Dva tipa energetichnogo metabolizmu u churiv ta reaktsiya na gostru gipoksiyu za umov aktivatsii kalievikh kanaliv / V.I. Portnichenko // Klinichna ta eksperimental'na farmakologiya. – 2004. – Т. 111, № 2. – С. 86-87.
9. Sernov L.N. Elementy eksperimental'noy farmakologii / L.N. Sernov, V.V. Gatsura. – M.: Meditsina, 2000. – 352 s.
10. Adaptation to hypoxia alters energy metabolism in rat heart / W.L. Rumsey, B. Abott, D. Bertelsen [et al.] // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276, № 1, Pt. 1. – P. 71-80.
11. Edmunds N.J. Does nitric oxide allow endothelial cells to sense hypoxia and in vitro studies / N.J. Edmunds, L. Moncada, J.M. Marsall // J. Physiol. – 2003. – Vol. 564, Pt. 2. – P. 521-527.

УДК 615.22.616:127.577:121

ВИВЧЕННЯ ПРОТИГІПОКСИЧНОЇ ДІЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ

Волковой В. А., Шахватова Н. М., Єрьоменко Р. Ф., Должикова О. В., Карабут Л. В.

Резюме. Відносна безпечність фітопрепаратів, широкий спектр фармакологічної дії, ефективна дія та м'який вплив, роблять доцільним їх тривале застосування при гіпоксичних станах в організмі людини. Одною

з перспективних лікарських рослин, за даними народної медицини, яка проявляє вплив на гіпоксію, є чина посівна. В роботі експериментально підтверджена антигіпоксична дія таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної в умовах модельної патології – гемічної гіпоксії та гіпоксії із гіперкапнією. В експериментах із гемічною гіпоксією середня тривалість життя контрольних мишей становила 19,7 хв. У групі тварин, які отримували таблетований комплекс БАР із чини посівної в дозі 40 мг/кг, спостерігали збільшення тривалості життя до 23,4 хв., що співставне із дією натрію оксидутирату. В умовах гіпоксії із гіперкапнією тривалість життя контрольних мишей становила 28,5 хв. і вплив комплексу БАР при цьому виді гіпоксії виявився менш ефективним: у дозі 40 мг/кг – 99,3%, а у дозі 80 мг/кг – 114,7% по відношенню до контролю. Приведені дані досліджень свідчать про те, що комплекс БАР у дозах 40 мг/кг і 80 мг/кг виявляє виражену протигіпоксичну активність в умовах циркуляторної гіпоксії, пов'язаної зі зниженням концентрації оксигемоглобіну. Можливо, що біологічно активні речовини БАР виявляють як пряму інактивуєчу дію на метгемоглобін, так і дію через регуляцію метаболізму (вуглеводний обмін); активують антиокисну систему в організмі та стабілізують мембрани клітин, що має величезне значення при гіпоксіях, пов'язаних з ішемією міокарда. Поєднання антиаритмічних і антигіпоксичних ефектів свідчить про гарну перспективу використання препарату для лікування розладів серцево-судинної системи. Знижений антигіпоксичний ефект в умовах гіпоксії із гіперкапнією обумовлений тим, що комплекс БАР не впливає на дихальний центр, активність карбоангідрази та систему буферної регуляції.

Ключові слова: таблетована форма комплексу БАР з чини посівної, гіпоксія, гемічна гіпоксія, гіпоксія із гіперкапнією.

УДК 615.22.616: 127.577: 121

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧИНЫ ПОСЕВНОЙ

Волковой В. А., Шахватова Н. М., Еременко Р. Ф., Должикова Е. В., Карабут Л. В.

Резюме. Относительная безопасность фитопрепаратов, широкий спектр фармакологического действия, эффективное и мягкое действие, делают целесообразным их длительное применение при гипоксических состояниях в организме человека. Одним из перспективных лекарственных растений, по данным народной медицины, которое оказывает влияние на гипоксию, является чина посевная. В работе экспериментально подтверждено антигипоксическое действие таблетированной формы комплекса БАВ из чины посевной в условиях модельной патологии – гемической гипоксии и гипоксии с гиперкапнией. В экспериментах с гемической гипоксией средняя продолжительность жизни контрольных мышей составила 19,7 мин. В группе животных, получавших таблетированный комплекс БАВ с чины посевной в дозе 40 мг/кг, наблюдали увеличение продолжительности жизни до 23,4 мин., что сопоставимо с действием натрия оксидутират. В условиях гипоксии с гиперкапнией продолжительность жизни контрольных мышей составляла 28,5 мин. и влияние комплекса БАВ при этом виде гипоксии оказалось менее эффективным: в дозе 40 мг/кг – 99,3%, а в дозе 80 мг/кг – 114,7% по отношению к контролю. Приведенные данные исследований свидетельствуют о том, что комплекс БАВ в дозах 40 мг/кг и 80 мг/кг оказывает выраженную противогипоксическую активность в условиях циркуляторной гипоксии, связанной со снижением концентрации оксигемоглобина. Возможно, что биологически активные вещества БАВ проявляют как прямое инактивирующее действие на метгемоглобин, так и действие через регуляцию метаболизма (углеводный обмен) активируют антиокислительную систему в организме и стабилизируют мембраны клеток, что имеет огромное значение при гипоксиях, связанных с ишемией миокарда. Сочетание антиаритмических и антигипоксических эффектов свидетельствует о хорошей перспективе использования препарата для лечения расстройств сердечно-сосудистой системы. Сниженный антигипоксический эффект в условиях гипоксии с гиперкапнией обусловлен тем, что комплекс БАВ не влияет на дыхательный центр, активность карбоангидразы и систему буферной регуляции.

Ключевые слова: таблетированная форма комплекса БАВ из чины посевной, гипоксия, гемическая гипоксия, гипоксия с гиперкапнией.

UDC 615.22.616: 127.577: 121

STUDY OF ANTIHYPOXIA EFFECT OF TABLETS FORM OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS OF LATYRUS SATIVUS

Volkovoy V. A., Shachvatova N. N., Eremenko R. F., Dolzhikova O. V., Karabut L. V.

Abstract. The relative safety of phytopreparations, a wide range of pharmacological action, effective action and mild effect make expedient for their long-term use in hypoxic conditions in the human body. One of the most promising medicinal plants, according to folk medicine, which has an effect on hypoxia, is a crop rotation

Insufficiency rhythm heart at the periods infarction of the myocardium, that complicates this disease is one of the collapsible problems of the cardiac cardiology. Formation of pathogenic mechanism of heart rhythm violation appears because of obligative metabolic and neurocirculating factors, hemodynamic and microcirculatory processes. It is commonly known that cardiovascular pathology is followed by deep inflammation of vascular endothelium that provokes the processes of development myocardium. With the aim of optimizing new varieties of high effective and nontoxic substances with medicinal drugs was investigation tablets form of the complex Latyrus

sativus L., with consist from – flavonoids, isoflavonoids, oxy-cinnamic acids, coumarins, nucleic acids (conditional name Latiron), wich manifest antyarrishmic action.

The purpose of this work is to investigate the presence of a tablet forms of the complex Latirus sativus L with antihypoxic action.

The antihypoxic activity of the complex of BAS from Latyrus sativus L. seed rats was studied in comparison with the reference preparation “Sodium oxybutyrate” on nonlinear male mice with a mass (18-20) g. The animals were divided into three groups: 1 group – control, 2 groups – animals with sodium oxybutyrate , 3 groups – animals, who were injected with the tablets form of the complex Latirus sativus L. sodium oxybutyrate (200 mg/kg and 400 mg/kg) was introduced into the abdominal cavity in the form of an water solution in 1 hour, a tablet form of the BAS from Latyrus sativus L. (20 mg/kg, 40 mg/kg, 80 mg/kg) water solution was administered intragastrically 1 hour prior to hypoxia modelling, and water was administered to the animals of the control group in the abdominal cavity in the appropriate volume and at the same time. The results of the experiments were evaluated statistically for the *t*-test of the Student.

In the work, the antihypoxic action of the tablets form of the BAS complex from Latyrus sativus L. and Sodium oxybutyrate on the term life of mice was studied in the conditions of the model pathology – gemic hypoxia and hypoxia with hypercapnia. In experiments with gemic hypoxia decrease oxygen volume of the blood.

This hypoxia was caused by subcutaneous injection of a 3% solution of sodium nitrite (225 mg/kg of animal weight) to male mice injected into male mice. The life expectancy of animals was limited in minutes. Hypoxia with hypercapnia is oxygen starvation, which depends on the decrease in the partial pressure of oxygen and the increase in the partial pressure of carbon dioxide in the inspired air. This hypoxia was induced in mice by placing each animal in an individual glass dish (hermetic chamber) of 200 ml volume. In the hermetic chamber, there were no sinks of carbon dioxide and water, the external temperature was 20°C. The life times of the animals were determined in minutes.

In experiments with hemic hypoxia, on the term life of control mice was 19.7 min. In the group of animals that received tablet formulation from Latyrus sativus L. in the dose of 40 mg/kg, an increase in the term life of 23.4 min was observed, which corresponds to the action of sodium oxybutyrate.

Under conditions of hypoxia with hypercapnia, on the term life of control mice was 28.5 min and the effect of the BAS complex in this form of hypoxia was less effective at a dose of 40 mg/kg – 99.3%, and at a dose of 80 mg/kg – 114.7% relative to control.

The data obtained suggest that the BAS complex in doses of 40 mg/kg and 80 mg/kg exhibits pronounced antihypoxic activity in conditions of circulatory hypoxia, which reduces the concentration of oxyhemoglobin in the affected areas. It is possible that the biologically active substances of BAS are influenced both by the direct inactivating effect on methemoglobin, and by the regulation of metabolism (carbohydrate metabolism); which is important for hypoxia, myocardium and arrhythmias. Antiarrhythmic and antihypoxic effect is used in the treatment of cardiovascular pathology. Reduction of antihypoxic action in conditions of hypoxia with hypercapnia is due to the lack of influence of the BAS complex on the respiratory center and the buffer regulation system.

Under conditions of hemic hypoxia, the BAS complex from Latyrus sativus L in the form of a tablet dosage form in doses of 40 mg/kg and 80 mg/kg with respect to control showed antihypoxic activity greater by 18% and 19.6%, respectively; sodium oxybutyrate in doses of 200 mg/kg and 400 mg/kg – more by 12% and 19.2%, respectively.

Under conditions of hypoxia with hypercapnia, the BAS complex from Latyrus sativus L in the form of a tablet dosage form at a dose of 80 mg/kg showed a less than violent antihypoxic effect of 13.3% in comparison with the control.

Keywords: tablets form of the complex of BAS with Latyrus sativus, hypoxia, gemic hypoxia, hypoxia with hypercapnia.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 27.07.2017 року