сульфамоїлантранілової кислоти знижує чутливість вісцеральних ноцицепторів на 41,2 % і за анальгетичної активності порівнянна з диклофенаком натрію.

Ключові слова: 2-N-(2′,4′-діхлорбензіл)метіліден-5-сульфамоїлантранілової кислоти, ноцицептори, анальгетична активність.

Резюме

Григорьева Л.В. *Поиск новых анальгетических средств среди производных 2-N-R′-метилиден-5-сульфамоилантраниловой кислоты для купирования абдоминального синдрома в практике семейного врача.*

Проведено исследование влияния производных 2-N-R′-метилиден-5-сульфамоилантраниловой кислоты на рефлекторную возбудимость висцеральных ноцицепторов у крыс. Установлено, что соединение № 4 - 2-N-(2′,4′-дихлор-бензил)метилиден-5-сульфамоилантраниловой кислоты снижает чувствительность висцеральных ноцицепторов на 41,2 % и по анальгетической активности сопоставимо с диклофенаком натрия.

Ключевые слова: 2-N-(2′,4′-дихлорбензил)метилиден-5-сульфамоилантраниловой кислоты, ноцицепторы, анальгетическая активность.

Summary

Grigorieva L.V. *Searching new analgetic drugs among 2-N-R′- methilidene-5-sulfamoylanthranilic acid derivatives. Using these drugs for abdominal syndrome pain managment in family doctor's practice.*

It was made research of influence of 2-N-R′-methylidene-5-sulfamoylanthranilic acid derivatives on rat's reflex excitability of visceral nociceptors . It was determined that compound №4 - 2-N-(2′,4′-dichlorobenzyl)methylidene-5-sulfamoyl-anthranilic acid decreases excitability of visceral nociceptors on 41.2 % and it is comparable with diclofenac sodium by analgetic activity.

Key words: 2-N-(2′,4′-dichlorobenzyl)methylidene-5-sulfamoylanthranilic acid, nociceptors, analgetic activity.

Рецензент: д.фарм.н., проф. Б.А. Самура

УДК 616.12-008.318-06:612.013.7

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ХІНОЛІНАМІДЕТАНУ

О.І. Залюбовська, М.Є. Березнякова, О.М. Литвинова, В.В. Зленко, Г.П. Фоміна, Л.В. Карабут

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Інтерес до використання хінолін-карбонових кислот та їх похідних для створення лікарських засобів обумовлений важливою роллю їх метаболітів в мітохондріальних енергетичних процесах і високою ефективністю при різних патологічних станах, які супроводжуються порушенням енергетичного метаболізму і тканинного дихання [5,7].

Мета роботи – дослідити вплив субстанції хінолінамідетану на активність перекисного окислення ліпідів в умовах гострої регіональної ішемії міокарду.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дані дослідження виконані згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Фармакологічні дослідження біологічноактивних речовин та лікувальних засобів синтетичного та біологічного походження, їх застосування в медичній практиці».

Матеріал та методи дослідження

Гостру регіонарну ішемію міокарду викликали за методом R.B. Jennings під етамінал-натрієвим наркозом (40мг/кг внутрішньовенно) [11]. Активність перекисного окислення ліпідів та ключових ферментів антіоксідазної системи визначали шляхом забору у декапітованих тварин сироватки крові і міокарду. Останній гомогенізували в п'ятикратному обсязі молярного фізіологічного розчину, центрифугували при 41,67 $с^{-1}$ протягом 15 хв. і брали супернатант для дослідження. У сиворотці та міокарді вивчали вміст ТБК-продуктів (ді-і трієнових кон'югат), шіффових підстав (флюоресцируючих продуктів) і супероксиддісмутазну активність за методом В.Б. Гаврилова і М.І. Мішкорудної [9,10].

Ступінь пошкодження міокарда і їх мембран вивчена на електронному мікроскопі ЕМ 100 БР шляхом перегляду контрастованих уранілацетатом і цитратом свинцю ультратонких зрізів міокарду.

Всі тварини були розділені на три групи: 1-ша - контрольна (біологічний контроль) без впливу фармакологічних засобів; 2-я - тварини, отримували вітамін Е; 3-я - щури, яким внутрішньошлунково вводили хінолінамідетан.

Хінолінамідетан - нове похідне хінолін-карбонових кислот вводили в дозі 40 мг / кг маси тваринам перорально один раз на добу. За такою ж схемою призначали вітамін Е (природний антиокислювач) в формі 10% олійного розчину в дозі 1 мл, що містить 100 мг синтетичного α-токоферолу-ацетату [8].

Отримані результати та їх обговорення

Виявлено прямий кореляційний зв'язок (r= +0,58) між вмістом продуктів вільнорадикального окислення в міокарді і ступенем ушкодження міокардіоцитів і зворотний зв'язок (г = -0,52) з вмістом супероксиддисмутази. У табл. 1-4 показана порівняльна антиоксидантна ефективність препаратів (у відсотках до контролю).

Таблиця 1

Вміст ТБК-реактивних первинних продуктів у міокарді та сироватці крові тварин ($X \pm S_x$),% до контролю

Група	Міокард	Сироватка крові
1	100,0±5,0	100,0±6,3
2	37,6±5,3	38,0±4,2
3	26,4±4,1	28,2±3,3

Примітки: *p<0,001.

Таблиця 2

Вміст дієнових і трієнових кон'югат в міокарді та сироватці крові тварин ($X \pm S_x$),% до контролю

Група	Міокард		Сиворотка крові	
	дієни	трієни	дієни	трієни
1	100,0±12,2	100,0±10,5	100,0±9,9	100,0±11,5
2	82,2±8,5	72,5±12,5*	86,5±10,3	73,2±9,0*
3	22,6±5,4**	14,3±3,2**	39,2±6,1**	26,4±5,6**

Примітки: *p <0,05 у порівнянні з контролем; ** p<0,001.

Дані табл. 1 і 2 свідчать про те, що вітамін Е і хінолінамідетан значно пригнічували утворення як первинних, так і вторинних продуктів вільнорадикального окислення. Звертає на себе увагу односпрямованість зрушень в міокарді і сироватці крові.

Результати вивчення вмісту шіффових підстав показали, що вітамін Е і хінолінамідетан гальмували утворення цих підстав як в міокарді, так і в сироватці крові (табл. 3). При порівнянні активності препаратів виявлено, що хінолінамідетан більшою мірою попереджав накопичення продуктів перекисного окислення.

Таблиця 3

Вміст шіффових підстав у міокарді та сироватці крові т варин ($X \pm S_x$),% до контролю

Група	Міокард	Сироватка крові
1	100,0±5,4	100,0±5,1
2	83,6±4,5 *	91,0±2,7 *
3	52,6±7,9 **	58,2±5,1 **

Примітки:* p <0,05 у порівнянні з контролем; ** p<0,001.

У захисті тканин від вільнорадикального окислення одну із значних ролей грає супероксиддисмутаза [10]. Встановлено, що попереднє внутрішньовенне введення останньої перешкоджає стресово-ішемічному та реперфузійному пошкодженню міокардіоцитів, зберігає силу і швидкість скорочення міокарду, запобігає інгібуючій дії низького pH на швидкість споживання кальцію саркоплазматичним ретикулумом. Немаловажне значення має той факт, що супероксиддисмутаза знешкоджує гідроксильні радикали з усіх джерел їх продукції [9].

Виявлено збільшення супероксіддісмутазної активності міокарда і супероксидусуваючої активності сироватки крові під впливом хінолінамідетану і токоферолу (табл. 4) [9,10].

Проведені дослідження показали, що використання хінолінамідетану достовірно знижувало вміст первинних молекулярних продуктів перекисного окислення ліпідів у тканині серця і крові, зменшувало співвідношення холестерин / фосфоліпіди [2,6], стимулювало супероксіддісмутазну активність тканини міокарда та супероксидперехоплюючу – сироватки крові.

За своїм впливом на процеси перекисного окислення ліпідів хінолінамідетан перевершував вітамін Е.

Результати біохімічних досліджень підтверджені електронно-мікроскопічним вивченням міокарда, при якому звертали увагу на ультраструктуру ядра кардіоміоцитів, саркоплазму, наявність в навколоядерній зоні мітохондрій, кордони «вставного диску» між саркомерами та ін. Після введення тваринам хінолінамідетану значно збільшувалася кількість мітохондрій, кілька «розсувалися» кордони «вставних дисків» між саркомерами, в саркоплазмі з'являлося багато різних органел [12]. Про відновлення ультраструктури міо-

кардіоцитів свідчили виявлені зміни, які наступають в результаті гіпоксії та при наявності антиокислювальних властивостей як у токоферолу-ацетату, так і у хінолінамідетану.

Таблиця 4

Динаміка-росту супероксид-дісмутазної активності міокарда та сироватки крові (X±S$_x$),% до контролю

Група	Міокард	Сироватка крові
1	100,0±5,4	100,0±6,1
2	128,8±7,5 *	118,3±7,9 *
3	220,1±9,3 **	195,2±10Д **

Примітки: * p <0,05 у порівнянні з контролем; ** p <0,001.

Аналіз даних літератури [1,2,3], що вказують на здатність токоферолу-ацетату поліпшувати метаболізм і скорочувальну активність міокарду, знижувати споживання кисню міокардом, брати участь у тканинному диханні та в інших найважливіших процесах клітинного метаболізму, дозволяє з великим ступенем імовірності, враховуючи результати власних досліджень, припустити наявність подібних властивостей у хінолінамідетану.

Висновки

1. Антиоксидантний ефект хінолінамідетану реалізується в результаті зниження вмісту первинних молекулярних продуктів перекисного окислення ліпідів в міокарді і крові, стимуляції супероксіддісмутазної активності серцевого м'яза і супероксидперехоплюючої активності сироватки крові.

2. В подальшому вважаємо перспективним продовжити вивчення основних ефектів хінолінамідетану.

Література

1. Березнякова М.Є. Стан кардіогемодинаміки щурів при гострому інфаркті міокарда під впливом сучасних антигіпоксантів / М.Є. Березнякова // Пробл. екол. та мед. - 2003. - №3-4. - С. 18-12.

2. Храпак В.В. Нормовані величини основних структурних елементів ЕКГ статевозрілих щурів-самців / В.В. Храпак // Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. чл.-кор. О.В. Стефанова. - Київ: Авіцена. 2001. - С. 271-283.

3. Бугаенко В.В. Особенности внутрисердечной гемодинамики у пациентов и ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией и без стенокардии в зависимости от числа пораженных венечных артерии / В.В. Бугаенко // Укр. мед. часопис. - 2002. - № 6. - С. 94-98.

4. Безболевая ишемия миокарда / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Е.В. Долженко [и соавт.] // Укр. кардиолог. журн. - 2007. - № 3. - С. 97-103.

5. Воронков Л.Г. Есть ли перспективы у так называемой метаболической терапии при хронической коронарогенной дисфункции левого желудочка. Взгляд сквозь призму доказательной медицины / Л.Г. Воронков // Укр. кардиолог. журн. - 2009. - Дод. 1. - С. 165-170.

6. Литвицкий П.Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем коронарного кровотока / П.Ф. Литвицкий // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 2002. - № 3. - С.2-11.

7. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции / В.И. Маколкин // Форум «Ишемическая болезнь сердца». - М., 2000. - № 2. – С. 2-4.

8. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М., 2000 - 352 с.

9. Сапрунова В.Б. Выявление цитохром С-оксидазной активности в митохондриях кардиомиоцитов изолированной ткани миокарда при длительном действии гипоксии / В.Б. Сапрунова, И.М. Солодовникова, Л.Е. Бакеева // Цитология – 2008. – Т.50, № 3. – С. 268-274.

10. Плужников Н.Н. Прооксидантная система. Подходы к выбору алгоритма исследования / Н.Н. Плужников // Весник оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 72-75.

11. Jennings R.B. Lethal myocardial ishemic injury / R.B. Jennings, K.A. Reimer // Am. J. Paton. - 1981. - Vol. 102. - P.241-255.

12. Haalliwel B. The biological effects of the superoxide radical and its products / B. Haalliwel // Bull. Eur. Physio-path. Res. – 1981. - Vol. 21, №17. – P. 21-29.

Резюме

Залюбовська О.І., М.Є. Березнякова, Литвинова О.М., Зленко В.В., Фоміна Г.П., Карабут Л.В. *Антиоксидантна активність хінолінамідетану.*

Вивчено вплив хінолінамідетану на активність перекисного окиснення ліпідів при гострій регіонарній ішемії серцевого м'яза. Показано, що антиоксидантний ефект хінолінамідетану реалізується в результаті зниження вмісту первинних молекулярних продуктів перекисного окиснення ліпідів у тканинах і крові.

Ключові слова: хінолінамідетан, ліпіди, мембрани, перекисне окиснення.

Резюме

Залюбовская О.И., М.Е. Березнякова, Литвинова О.Н., Зленко В.В., Фомина Г.П., Карабут Л.В. *Антиоксидантная активность хинолинамидэтана.*

Изучено влияние хинолинамидэтана на активность перекисного окисления липидов при острой региональной ишемии сердечной мышцы. Показано, что антиоксидантний эффект хинолинамидэтана реализуется в результате снижения содержания первичных молекулярных продуктов перекисного окисления липидов в тканях и крови.

Ключевые слова: хинолинамидэтан, липиды, мембраны, перекисное окисление.

Summary

Zaliubovska O.I, Bereznyakova M.E., Litvinova, O.N, Zlenko V.V Fomina G.P Karabut L.V. *Antioxidantic activity of a hinolinamidetane.*

The influence of hinolinamidetane on activity peroxidate oxidation of lipids isinvestigated at regional ischemia of the heart muscle. Is shown, that antioxidantical effect of hinolinamidetane is implemented at the expense of lowering a contents of primary molecular products of peroxidate oxidation of lipids in a tissues and blood.

Key words: hinolinamidetane, lipids, membranes, peroxidate oxidation.

Рецензент: д.мед.н., проф. Т.І. Тюпка