

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ****ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ
СУБСТАНЦИИ ЭКДИСТЕНА, ПОЛУЧЕННОЙ
В УСЛОВИЯХ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОБРАБОТКИ****Азаматов Азизбек Азамат угли**

*мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии, Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: azizbek.azamatov@bk.ru*

Режепов Жумадила

*канд.мед. наук, заведующий отделом фармакологии и токсикологии,
Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент*

Саноев Зафар Исомиддинович

*PhD по медицинскому направлению, мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии,
Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: mailto:afarsano19@mail.ru*

Саидходжаева Дилфуза Мир-Тахировна

*мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии, Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: dilfuza.saidkhodjaeva@mail.ru*

Хамроев Толмас Толибович

*мл. науч. сотр. отдела фармакологии и токсикологии, Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент*

Гусакова Светлана Дмитриевна

*д-р хим. наук, профессор, заведующий лабораторией химии липидов,
Институт химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент*

Сагдуллаев Шамансур Шахсаидович

*д-р техн. наук, профессор, директор Института химии растительных веществ АН РУз,
Узбекистан, г. Ташкент*

**INVESTIGATION OF THE ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF THE LIPOSOMAL FORM OF EC-
DISTEN SUBSTANCE OBTAINED UNDER ULTRASOUND TREATMENT****Azizbek Azamatov**

*Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Jumadilla Rejepov

*candidate of medical Sciences, senior researcher, head of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Zafar Sanoev

*PhD in medical direction, Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Dilfuza Saidkhodjayeva

*Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Tolmas Khamroev

*Junior researcher of the Department of pharmacology and toxicology,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Svetlana Gusakova

*PhD, Professor, head of the laboratory of lipid chemistry,
Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

Shamansur Sagdullaev

*PhD., Professor, Director of the Institute of the Chemistry of Plant Substances,
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Uzbekistan, Tashkent*

АННОТАЦИЯ

Исследовалась антигипоксическая активность липосомальных форм субстанции адаптогенного препарата экдистена, полученных ультразвуковой обработкой (УЗО), на моделях цитотоксической, гемической и гиперкапнической гипоксии на белых беспородных мышках-самцах. Цитотоксическую гипоксию вызывали однократным подкожным введением нитропруссид натрия в дозе 20 мг/кг, гемическую гипоксию – внутрибрюшинным введением нитрита натрия в дозе 300 мг/кг, гиперкапническую гипоксию - помещая животных в герметически закрываемые банки объемом 250 см³. Исследуемые вещества и препараты сравнения (субстанция экдистена без УЗО и пиррацетам) вводили внутрь за 60 минут до постановки эксперимента и применения гипоксантов. Показано, что липосомальные формы экдистена, полученные с применением УЗО, проявляют более высокую антигипоксическую активность, чем сам экдистен (без УЗО). Наиболее высокую антигипоксическую активность исследуемое образцы проявили на модели цитотоксической гипоксии.

ABSTRACT

Study of the antihypoxic activity of liposomal forms of the substance of the adaptogenic drug ecdisten obtained by ultrasound treatment (RCD) on models of cytotoxic, hemic and hypercapnic hypoxia in white mongrel male mice. Cytotoxic hypoxia causing a single subcutaneous injection of sodium nitroprusside at a dose of 20 mg/kg, hemic hypoxia intraperitoneal applied sodium nitrite at a dose of 300 mg/kg, hypercapnic placing animals in hermetically sealed cans of 250 cm³. The studied substances and comparison drugs (ecdisten substance without RCD and piracetam) were administered 60 minutes before the experiment and the use of hypoxants. It is shown that liposomal forms of ecdisten obtained by RCD show higher antihypoxic activity than ecdisten without RCD. The highest activity of antihypoxic activity of the studied samples with RCD was shown on the model of cytotoxic hypoxia.

Ключевые слова: цитотоксическая, гемическая и гиперкапническая гипоксия, липосомальный экдистен, пиррацетам.

Keywords: cytotoxic, hemic and hypercapnic hypoxia, liposomal ecdisten, piracetam.

Явления гипоксии сопровождаются самыми различными патологическими состояниями, которые встречаются при хирургических вмешательствах, кровопотерях,

обширных ожогах, заболеваниях лёгких, при патологии родовой деятельности и осложнениях беременности, заболеваниях сердечно-сосудистой системы,

острых отравлениях и т.д. [1,2]. Гипоксические состояния наблюдаются также при работе в экстремальных ситуациях, сложных климатических условиях и у спортсменов.

В связи с этим очевидна актуальность проблемы разработки комплекса мероприятий по профилактике и коррекции состояний, вызванных гипоксией. Для обеспечения выживаемости человека в условиях кислородной недостаточности используют в основном индивидуальные средства защиты, тренировки. Однако снижение метаболических запросов организма при гипоксии может быть обеспечено применением лекарственных средств специфического действия, относящихся к классу антигипоксантов [5]. Поддержание жизнедеятельности организма на достаточно высоком уровне в условиях гипоксии с помощью эффективных фармакологических средств специфического действия имеет ряд преимуществ. В зависимости от возникающей ситуации, возможно, их применение, как с профилактической, так и с лечебной целью [3, 6]. В настоящее время арсенал лекарственных препаратов подобного спектра действия не полностью отвечает требованиям практической медицины [4, 7].

В связи с этим разработка новых химических соединений, особенно липосомальных форм, обеспечивающих высокую биодоступность и эффективность адаптогенных средств, обладающих одновременно и антигипоксической активностью, является одним из важных направлений экспериментальной и клинической фармакологии [8, 9].

Целью исследования явилась оценка антигипоксического действия двух образцов липосомальной формы субстанции адаптогенного препарата экдистена, полученных в разных условиях ультразвуковой обработки (УЗО).

Материалы и методы исследования.

Эксперименты проведены на белых беспородных мышцах-самцах массой 20-22г., содержащихся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Все процедуры с животными проведены в соответствии с требованиями международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целях [10].

Для оценки антигипоксической активности использовали два образца липосомальной формы субстанции экдистена, полученные в разных условиях озвучивания: а) соевый лецитин растворили в хлороформе, упарили на роторном испарителе, добавили водный раствор глюкозы и обработали ультразвуком, затем добавили при перемешивании спиртовой раствор экдистена, спирт упарили на роторном испарителе, полученные липосомы экдистена гидратировали и подвергли лиофильной сушке, получив

«ЭкдистенУЗО-а»; б) к соевому лецитину добавляли хлороформ, упарили на роторном испарителе, затем добавили водный раствор глюкозы и спиртовой раствор экдистена, смесь обработали ультразвуком, спирт упарили на роторном испарителе, остаток гидратировали и лиофильно высушили, получив «ЭкдистенУЗО-б».

Антигипоксическую активность препаратов оценивали в соответствии с «Методическими рекомендациями по доклинической активности лекарственных средств» [11].

Острую нормобарическую гипоксию с гиперкапнией проводили в опытах на белых мышцах-самцах одинаковой массой тела (разброс массы тела не более 2 г на группу), помещая животных по 2 головы в герметически закрываемые банки объемом 250 см³.

Цитотоксическую гипоксию вызывали у мышей однократным подкожным введением нитропруссид натрия в дозе 20 мг/кг массы тела, а гемическую гипоксию - внутрибрюшинным введением нитрита натрия в дозе 300 мг/кг. Критерием оценки антигипоксического действия исследуемых веществ во всех моделях гипоксии служила продолжительность жизни экспериментальных животных.

Исследуемые вещества вводили внутривенно за 60 минут до постановки эксперимента и применения гипоксантов. Контрольной группе мышам в аналогичных условиях опыта вводили стерильную дистиллированную воду.

Эффективность исследуемых препаратов оценивали сравнительно с пирацетамом, который рассматривается в качестве референсного (эталонного) антигипоксанта из промышленно выпускаемых лекарственных средств с высокой активностью.

Статистическую обработку экспериментальных данных опытов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel XP в среде Windows XP и STATISTICA 6,0. Для вариационного ряда выборки вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку (m). Для оценки достоверности различий двух сравниваемых величин применяли t-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия между сравниваемыми величинами при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Результаты проведенных исследований по оценке противогипоксического действия липосомальных лекарственных форм субстанции экдистена, полученных ультразвуковой обработкой, показали, что исследуемые препараты в зависимости от вводимой дозы в различной степени вызывали антигипоксическое действие. Наиболее выраженное антигипоксическое действие было установлено на модели цитотоксической гипоксии, вызванной нитропруссидом натрия, и гемической гипоксии, вызванной нитритом натрия (табл.1).

Таблица 1.

Время выживания мышей в условиях цитотоксической гипоксии, вызванной нитропруссидом натрия (n=10)

№	Условия эксперимента	Доза мг/кг	Время выживания, в минутах	Увеличение резервного времени, %
1	Нитропруссид натрия п/к	20	21,5±3,1	-
2	Пирацетам (per os) через 60 минут. Нитропруссид 20 мг/кг п/к	400	22,8±2,8	6,0
3	«ЭкдистенУЗО-а» (per os) через 60 мин Нитропруссид 20 мг/кг п/к	50,0	31,5±3,5	46,5*
		100,0	31,2±2,5	45,1*
4	«ЭкдистенУЗО-б» (per os) через 60 минут Нитропруссид 20 мг/кг п/к	50,0	27,8±3,0	29,3*
		100,0	28,5±2,1	32,5*
5	Экдистен субстанция	50,0	25,5±3,3	18,6
		100,0	26,2±2,9	21,8*

Примечание: *P=0,05

Так, препарат «ЭкдистенУЗО-а» в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг на модели цитотоксической гипоксии проявил выраженное антигипоксическое действие, увеличивая резервное время на 46,5% и 45,1%. Под влиянием препарата «ЭкдистенУЗО-б» в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг резервное время увеличилось соответственно на 29,3% и 32,5%, а резервное время экдистена без УЗО в дозах 50 и 100 мг/кг составляло 18,6% и 21,8% по сравнению с контрольной группой животных. В аналогичных условиях опыта эффективность референс препарата пирацетама (400мг/кг)

была незначительной (6%), что согласуется с литературными данными.

В условиях гемической гипоксии препараты «ЭкдистенУЗО-а» и «ЭкдистенУЗО-б» в дозе 100 мг/кг почти в одинаковой степени с пирацетамом проявили антигипоксическое действие, увеличивая продолжительность жизни соответственно на 27,3%, 26,1% и 28,6% по сравнению с контрольной группой животных, а антигипоксическая активность субстанции экдистена (100 мг/кг) без УЗО составила 10,8% (табл.2).

Таблица 2.

Время выживания мышей в условиях гемической гипоксии, вызванной нитритом натрия (n=10)

№	Условия эксперимента	Доза мг/кг	Время выживания, в минутах	Увеличение резервного времени, %
1	Нитрит натрия	300	15,7±1,7	-
2	Пирацетам (per os) через 60 минут	400	20,2±1,9	28,6*
3	«ЭкдистенУЗО-а» (per os) через 60 мин + Нитрит натрия 300мг/кг в/б	50,0	18,2±2,7	15,9
		100,0	20,0±2,4	27,3*
4	«ЭкдистенУЗО-б» (per os) через 60 минут +Нитрит натрия 300мг/кг в/б	50,0	18,6±2,0	18,4
		100,0	19,8±2,5	26,1*
5	Экдистен субстанция	50,0	15,2±2,9	-
		100,0	17,4±2,6	10,8

Примечание: *P=0,05

При исследовании антигипоксической активности на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией продолжительности жизни под влиянием «Экдистен УЗО-а» в дозе 50 мг/кг и 100 мг/кг увеличи-

чилась на 9,2% и 13,5%; «ЭкдистенУЗО-б» в указанных дозах увеличивал резервное время на 12,5% и 15%; экдистен без УЗО в дозе 100 мг/кг - на 8,2%; пирацетам (400мг/кг) на - 13,9% (табл.3).

Таблица 3.

Время выживания мышей в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией (n=10)

№	Препарат	дозы мг/кг	Время выживания в минутах	Увеличение резервного времени %
1	Контроль физ. р-р	0,2	28,0	-
2	Пирацетам (per os) через 60 минут.	400	31,9	13,9
3	«ЭкдистенУЗО-а» (per os) через 60 мин	50.0	30,6	9,2
		100.0	31,8	13,5
4	«ЭкдистенУЗО-б» (per os) через 60 минут	50.0	31.5	12,5
		100.0	32.2	15,0
5	Экдистен субстанция	50,0	27,9	-
		100,0	30,3	8,2

Примечание: *P=0,05

Таким образом, проведенные эксперименты показали, что липосомальные формы субстанции экдистена, полученные в условиях ультразвуковой обработки, на различных моделях гипоксии по антигипоксической активности значительно превосходят действие субстанции экдистена.

Выводы. Липосомальные формы экдистена, полученные в условиях ультразвуковой обработки, проявляют высокую антигипоксическую активность

на моделях острой цитотоксической, гемической и гиперкапнической гипоксии. Антигипоксическая активность озвученных липосомальных форм экдистена наиболее выражена на модели цитотоксической гипоксии. На моделях гемической и гиперкапнической гипоксий липосомальные формы экдистена с ультразвуковой обработкой по антигипоксической активности были на уровне референс препарата - пирацетама.

Список литературы:

- Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66
- Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2005. – Т.4, №1. – С. 2-20.
- Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 134-144
- Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 134-144.
- Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.
- Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61.
- Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.
- Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33.
- Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, №2. – С.8-16
- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes, ETS №123, Strasbourg (1986).
- Методические рекомендации по биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств/ Под ред. Н.Н.Каркищенко. –Москва, 2017 с.98