

ՀՏԴ 615.22

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.3-89

Նիկոտինոլ L- պրոլինի հակահիպոքսանտային ազդեցության ուսումնասիրությունը

Ի. Հ. Աղամալյան

*Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ, ֆարմակոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. նիկոտինոլ L-պրոլին, նատրիումի նիտրիտ, նատրիումի
նիտրոպրուսիդ, նոթոբարիկ հիպոքսիա

Ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումները շտկող և կանխող դեղերի կարևորագույն հատկություններից է դրանց հակահիպոքսանտային ազդեցությունը, քանի որ թթվածնի անբավարարությունը մակաձուլ է ուղեղի իշեմիկ կասկադը և դրանից բխող բազմաթիվ ախտակենսաքիմիական փոփոխությունները [5,17]:

Պարզաբանված է, որ ուղեղանոթային ակտիվությամբ օժտված դեղերից շատերը, որոնք ցուցաբերել են բավական բարձր արդյունավետություն կլինիկայում, օժտված են հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ: Հատկապես մեծ ուշադրության են արժանացել այս առումով ԳԱԿԹ-երգիկ միացությունները, դրա կառուցվածքային նմանակները, ինչպես նաև էնդոգեն մետաբոլիտները [4]: Նման միացություններն ունեն մի շարք առավելություններ, ինչպիսիք են թիրախների նկատմամբ բարձր ընտրողականությունը, դեղ-դեղ փոխազդեցության ցածր հավանականությունը, հյուսվածքներում կուտակվելու ցածր պոտենցիալը, արյունուղեղային պատնեշով հեշտությամբ անցնելու ունակությունը, էնդոգեն ֆերմենտների ազդեցությամբ կենսաձևափոխվելու արդյունքում՝ ոչ տոքսիկ արգասիքների առաջացումը:

Այսպես, ցույց է տրված, որ պիրացետամը՝ հեմիկ, բջջատոքսիկ և նոթոբարիկ հիպոքսիա՝ հիպերկապնիայով, թթվածնաքաղցի մոդելներում ցուցաբերում է հակահիպոքսանտային ակտիվություն՝ ավելացնելով ապրելիության պահուստային ժամանակը [2]: Նման ազդեցությամբ են օժտված նաև ԳԱԿԹ-ի այնպիսի ածանցյալներ, ինչպիսիք են ֆենիբուրը, նատրիումի օքսիբուրոիրատը, բակլոֆենը, ամինոլոնը, պանտոգամը և այլն [4]: Հակահիպոքսանտային և նյարդապաշտպան

ակտիվությամբ աչքի են ընկնում նաև ԳԱԿԹ-երգիկ կարճ պեպտիդները, ներառյալ նոոպեպտը և պիկամիլոնը [8,9,12]:

Բերված փաստերը հիմք հանդիսացան ուսումնասիրելու մեր կողմից նախկինում բացահայտված [10] և փորձարարական տվյալներով ապացուցված, ուղեղանոթային ակտիվությամբ օժտված՝ նիկոտինոիլ L-պրոլինի (NP) հակահիպոքսանտային ազդեցությունը:

Մեր կողմից իրականացված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ NP-ն՝ 10մգ/ կգ դեղաչափով, ն/ո ներմուծման պայմաններում նպաստում է ուղեղային արյան շրջանառության խթանմանը, ուղեղի սուր իշեմիայի դեպքում՝ մակաձված ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի կապմամբ: Հատկանշական է, որ NP-ի՝ ուղեղի արյան մատակարարումը բարելավելու հատկությունն արտահայտվում է նաև սակավաշարժության պայմաններում, որն այսօր ուղեղային արյան շրջանառության խանգարման կարևոր ռիսկի գործոն է [3]: Այսպես, 15 օր շարժողական սահմանափակման մեջ գտնվող առնետներին 10մգ/կգ դեղաչափով NP-ի ն/ո ներարկումը նպաստում է հիպոկլինեզիայով պայմանավորված խախտված ուղեղային արյան շրջանառության բարելավմանը՝ կանխելով ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացմանը բնորոշ խանգարումների զարգացումը [11]:

Վերը բերվածը հիմք հանդիսացավ NP-ի հակահիպոքսանտային հատկության ուսումնասիրության համար, վերջինիս՝ ուղեղանոթային ազդեցության հնարավոր մեխանիզմների բացահայտման նպատակով:

Բերված հոդվածում հետազոտվել է NP-ի հակահիպոքսանտային ազդեցությունը նորմոբարիկ, բջջատոքսիկ և հեմիկ թթվածնաքաղցի մոդելներում [6, 7]:

Նյութը և մեթոդները

Փորձերը կատարվել են 20-22գ զանգվածով անցեղ արու մկների վրա: Կենդանիները պահվել են ստանդարտ վիվարիումի պայմաններում՝ ազատ հասանելիությամբ սննդին և ջրին, PHS կենդանիների պահման ուղեցույցի պահանջների համաձայն [19], հաստատված ԵՊԲՀ էթիկայի կոմիտեի կողմից:

NP-ի հակահիպոքսիկ ազդեցությունը գնահատվել է թթվածնաքաղցի հետևյալ մոդելներում [6]՝

1. **սուր հիպերկապնիկ նորմոբարիկ թթվածնաքաղցի**, որի պայմաններում փորձարարական կենդանիները տեղադրվել են հերմետիկ փակվող 250 մլ ծավալով տարածության մեջ՝ յուրաքանչյուրում երկուական, և որոշվել է ապրելիության ժամանակը:

2. **Հեմիկ թթվածնաքաղցի**, որի պայմաններում փորձարարական կենդանիներին ներարկվել է ն/ո նատրիումի նիտրիտ՝ յուրաքանչյուրին 300 մգ/կգ դեղաչափով, և ֆիքսվել է ապրելիության ժամանակը:

3. **Բջջատոքսիկ թթվածնաքաղցի**, որի պայմաններում փորձարարական կենդանիներին ենթամաշկային ներարկվել է նատրիումի նիտրոպրուսիդ՝ յուրաքանչյուրին 20մգ/կգ դեղաչափով, և ֆիքսվել է ապրելիության ժամանակը:

Թթվածնաքաղցի՝ վերը նկարագրված բոլոր մոդելներում կենդանիները բաժանվել են երկու խմբի՝ ստուգիչ և փորձարարական: Փորձարարական խմբի կենդանիներին փորձից 70 րոպե առաջ՝ մինչև հիպոքսանտի ներարկումը, ն/ո ներարկվել է ֆիզիոլոգիական լուծույթում լուծված 10 մգ/կգ դեղաչափով NP: Ստուգիչ խմբի փորձակենդանիներին թթվածնաքաղցի բոլոր մոդելներում ներարկվել է համարժեք ծավալով 0,9% նատրիումի քլորիդի լուծույթում լուծված հիպոքսանտը:

Ստացված տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է տարբեր խմբերում գրանցված արժեքների միջխմբային համեմատական վերլուծությամբ ANOVA և հաջորդիվ նաև Bonferroni թեստերով: Արդյունքների հավաստիությունը գնահատվել է ըստ Ստյուդենտի t -չափանիշի: Վիճակագրական հավաստիությունն ընդունվել է ($p < 0.05$) միջակայքում:

Արդյունքները և քննարկումը

NP-ի՝ հակահիպոքսանտային ազդեցության գնահատման նպատակով կատարված հետազոտությունները վկայում են, որ ուսումնասիրվող միացությունը՝ 10մգ/կգ դեղաչափով, կիրառված թթվածնաքաղցի մոդելներից (հեմիկ, բջջատոքսիկ և նոբոբարիկ), հեմիկ հիպոքսիայի պայմաններում բարելավում է ապրելիության ցուցանիշները:

Այսպես, ինչպես վկայում են աղյուսակում բերված տվյալները, նատրիումի նիտրոպրուսիդի ն/ո 300մգ/կգ ներարկումից հետո մկների ապրելիությունը կազմում է $19,4 \pm 2,4$ ր, իսկ 10մգ/կգ NP ստացած կենդանիների մոտ՝ հետազոտվող պրեպարատի ներարկումից 70 րոպե հետո նատրիումի նիտրոպրուսիդի ներարկումը, ուղեկցվել է ապրելիության ժամանակի նվազումով՝ մոտ 22,6% ով, կազմելով $15,0 \pm 2,4$ ր:

Նորմոբարիկ հիպոքսիայի պայմաններում NP-ի կիրառումը, ինչպես ցույց տվեցին կատարված փորձերը, չի ուղեկցվել ապրելիության ժամանակի փոփոխություններով:

Աղյուսակ

Մկների ապրելիության ժամանակը հեմիկ, բջջատոքսիկ և նորմոբարիկ հիպոքսիայի մոդելներում (n=60)

Թթվածնաքաղ- ցի տեսակը	Պատրաստուկ/դեղա- չափ	Ապրելիու- թյան ժամանակ (րոպե)	Ապրելիության ժամանակի փոփոխություն (%)
Նորմոբարիկ թթվածնաքաղց՝ հիպերկապ- նիայով	0,9% նատրիումի քլորիդի լուծույթ	15,8±1,1	
	NP 10 մգ/կգ	15,6±0,7	1,29
Հեմիկ թթվածնաքաղց	Նատրիումի նիտրիտ 300 մգ/կգ	37,5±2,7	
	NP 10 մգ/կգ + Նատրիումի նիտրիտ 300 մգ/կգ	48,2*±8,6	28,53
Բջջատոքսիկ թթվածնաքաղց	Նատրիումի նիտրոպրուսիդ 20 մգ/կգ	19,4±2,4	
	NP 10 մգ/կգ + Նատրիումի նիտրոպրուսիդ 20 մգ/կգ	15,0**±2,4	-22,6

*p<0.05 հեմիկ հիպոքսիայի ստուգիչ խմբի համեմատ

**p<0.05 բջջատոքսիկ հիպոքսիայի ստուգիչ խմբի համեմատ

Միանգամայն այլ պատկեր է նկատվում, երբ NP-ն՝ 10մգ/կգ դեղաչափով, ներարկվում է մկներին՝ նատրիումի նիտրիտի ներմուծումից 70 րոպե առաջ:

Այսպես, եթե ապրելիության ժամանակը միայն նատրիումի նիտրիտ ստացած կենդանիների մոտ կազմել է 37,5±2,7ր, ապա NP-ի ներարկումից 70 րոպե հետո նատրիումի նիտրիտի ներարկումն ուղեկցվել է պահուստային ժամանակի մեծացումով՝ 28,53%-ով, կազմելով 48,2±8,6ր:

Այսպիսով, ուսումնասիրվել է 10մգ/կգ դեղաչափով NP-ի հակահիպոքսանտային ազդեցությունը: Ուսումնասիրության համար ընտրվել է պատրաստուկի 10մգ/կգ դեղաչափը ներարկումից 70 րոպե հետո: Ուսումնասիրվող կառուցվածքի ընտրված դեղաչափը և ազդեցության ժամանակահատվածը հիմնավորված էին մեր՝ նախկինում կատարված հետազոտությունների տվյալների արդյունքների [1] հիման վրա, համաձայն որի՝ NP-ն նշված պայմաններում և ժամանակահատվածում խթանում է ուղեղային արյան շրջանառությունը՝ առանց որևէ էական ազդեցության համակարգային զարկերակային ճնշման վրա:

Ինչպես վկայեցին նկարագրված պայմաններում անցկացված հետազոտությունները, NP-ն ցուցաբերում է արտահայտված հակահիպոքսանտային ազդեցություն հեմիկ թթվածնաքաղցի մոդելում, որը գրեթե համարժեք է հակահիպոքսանտային ազդեցության էտալոն պիրացետամին, որի արժեքը, ըստ գրականության տվյալների, նույն մոդելում կազմում է 26,6 % [2]:

NP-ի՝ հակահիպոքսանտային ազդեցությունը մեր իրականացրած փորձերում չարձանագրվեց թթվածնաքաղցի՝ նորմոբարիկ հիպերկապնիկ մոդելում:

Ինչ վերաբերում է բջջատոքսիկ հիպոքսիայի մոդելին, ապա այս պայմաններում, NP-ն՝ հակառակը, անգամ նվազեցնում է ապրելիության ժամանակը:

NP-ի՝ հակահիպոքսիկ ազդեցության ուսումնասիրության արդյունքում ստացված նման տարաբնույթ ուղղվածության տվյալները կարելի է մեկնաբանել նատրիումի նիտրիտի և նիտրոպրուսիդի՝ հիպոքսիա առաջացնող մեխանիզմներով [7]:

Ինչպես հայտնի է, նատրիումի նիտրոպրուսիդով մակաձված բջջատոքսիկ թթվածնաքաղցի զարգացման գործընթացում մեծ կարևորություն ունի այդ միացության կողմից ի հայտ եկող թթվահիմնային հավասարակշռության խախտումը [13, 16], իսկ NP-ն, հանդիսանալով դիպեպտիդ և ցուցաբերելով թույլ թթվային հատկություններ, հավանաբար խորացնում է հիպոքսիայի պայմաններում զարգացող ացիդոցը՝ կրճատելով ապրելիության ժամանակը:

NP-ի ցուցաբերած հակահիպոքսանտային ազդեցությունը նատրիումի նիտրիտով մակաձված թթվածնաքաղցի մոդելում կարելի է բացատրել այս պայմաններում մեթեմոգլոբինեմիան [18] ընկճելու ունակությամբ: Նման ենթադրությունը հիմնվում է այն փաստի վրա, որ նիկոտինաթթվի մնացորդ պարունակող միացություններն ունակ են փոխելու մեթեմոգլոբին ռեդուկտազի ակտիվությունը, որի կոֆեր-

մենտն է NADPH-ը, և նպաստելու մեթիլմոնոգլոբինից հեմոգլոբինի վերականգնման գործընթացը [14, 15]:

Հնդունված է 08.04.22

Исследование антигипоксического действия никотиноил L-пролина

И. Г. Агамалян

Исследовано влияние никотиноил L-пролина на выживаемость животных в различных экспериментальных моделях гипоксии.

Показано, что никотиноил L-пролин в дозе 10 мг/кг в условиях гемической модели гипоксии, вызванной нитритом натрия, проявляет антигипоксическое действие, способствуя увеличению времени выживаемости мышей на 28,53%.

Investigation of Antihypoxic Activity of Nikotinoil L-Proline

I. H. Aghamalyan

The influence of nicotinoil L-proline on the survival rate of animals in various experimental models of hypoxia was studied.

It was shown that nicotinoil L-proline at a dose of 10 mg/kg under the conditions of a hemic model of hypoxia caused by sodium nitrite exhibits an antihypoxic effect contributing to an increase in the survival time of mice by 28.53%.

Գրականություն

1. Агамалян И. Г., Карамян С. Т., Баласанян М. Г. Синтез и цереброваскулярная активность никотиноил L-пролина, Хим.-фарм. журнал, 2022, т. 56, 2, с. 17-20.
2. Азаматов А. А., Исследование антигипоксической активности липосомальной формы субстанции экдистента, полученной в условиях ультразвуковой обработки, Медико-биологические науки: фармакология, клиническая фармакология, Узбекистан, Ташкент, 2020, 6 (68).
3. Акопян В. П. Гипокинезия и мозговой кровоток, М., 1999, с. 120 – 151.
4. Волотова Е. В., Куркин Д. В., Литвинов А. А., Бакулин Д. А., Озеров А. А., Исследование церебропротекторной и противогипоксической активности производных Г-окси- и Г-аминомасляных кислот, Сибирский мед.журнал, 2012, 4.
5. Евсеева М. А., Евсеев А. В., Правдивцев В. А., Шабанов П. Д., Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2008, т. 6,1, с. 3-25.
6. Каркищенко Н.Н. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств. М., 2017.
7. Лукьянова Л. Д. Молекулярные механизмы тканевой гипоксии и адаптация организма, Физиол. журнал, 2003, т. 49, с.3.

8. *Островская Р. У., Гудашева Т. А., Воронина Т. А.*, Эксперим и клин. фармакол, 2002, т. 65, 5, с. 66–72.
9. *Силкина И. В., Ганьшина Т. С., Середин С. Б., Мирзоян Р. С.*, Эксперим. и клин. фармакол, 2005, т. 68, 1, с. 20–24.
10. AR Patent No.3372 A; 2020, AM 20190142.
11. *Aghamalyan I. H.*, Drug development from design to customer, Medicine science and education, 2019, No.28, p. 102.
12. *Bashuna N. Z., Doroshenko E. M., Radutaa E. F., Balasha Zh. I., Kanunnikovaa N. P., Golubovichb V. P., Moiseenokc A. G.*, The effect of the lycyl–Proline dipeptide on the metabolism of neuroactive amino acids and indices of energy turnover in the neocortex of rats after experimental brain ischemia neurochemical journal, 2013, vol. 7, No. 1, pp. 39–44.
13. *Belani K. G., Singh H., Beebe D. S., George P., Patterson S. E., Nagasawa H. T., Vince R.*, Cyanide Toxicity in Juvenile Pigs and Its Reversal by a New Prodrug, Sulfanegen Sodium, Anaesthesia & Analgesia, 2012, vol. 114, № 5.
14. *Cruz M. D., Joshua G., Merker S. H., Vearrier D.*, Survival after severe methemoglobinemia secondary to sodium nitrate ingestion, 2018, vol. 2, No.1, 21–23.
15. *Hottinger D. G., Beebe D. S., Kozhimannil T., Prielipp R. C., Belani K. G.* Sodium nitroprusside in 2014, A clinical concepts review, Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 2014, vol 30, No.4.
16. *Kuriakose, D., Xiao, Z.* Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(20), 7609.
17. *Mudan A., Repplinger D., Lebin J., Lewis J., Vohra R., Smollin C.*, Severe methemoglobinemia and death from intentional sodium nitrite ingestions, The Journal of Emergency Medicine, 2020, vol.15, No.4, pp. 1–4.
18. National Research Council Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Washington DC: The National Academies Press (US), 2011.
19. *Gasperi V., Sibilano M., Savini I., Catani M.V.*, Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications, International Journal of Molecular Sciences, 2019, vol.20, 974.