

УДК 615.217.4.015 : 621.32.015.347.547.781.5

ФАРМАКОЛОГИЯ

Член-корреспондент АН Армянской ССР Э. С. Габриелян,
М. Б. Ордян, А. Т. Татевосян, В. Н. Мадакян, Р. Ш. Матевосян

Физиологическая активность некоторых
металлокомплексов тетранатриевой соли сульфокислоты
тетрафенилпорфирина (МТФП-SO₃Na)

(Представлено 29/III 1983)

Порфирины и их металлокомплексы являются своеобразными внутрикомплексными соединениями, широко распространенными в природе. Особенно интересным структурным аналогом природных порфиринов является один из синтетических мезозамещенных порфиринов—5,10,15,20-тетрафенилпорфирин (ТФП). Симметричная и относительно простая структура, доступные исходные вещества (бензальдегид и пиррол) при одностадийном синтезе являются причиной его широкого использования в разнообразных исследованиях. Координация и сами комплексные соединения играют первостепенную роль в природе и технике—фотохимических и ферментативных процессах, переносе кислорода в биологических системах, каталитических реакциях и т. д.

В целях фармакологического исследования были синтезированы некоторые металлопроизводные ТФП (МТФП, М=Co, Ni, Cu (I-IV)) из его уксуснокислого раствора и ацетатов металлов (Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺), на основе которых получены соответствующие тетранатриевые соли сульфокислоты (МТФП-SO₃Na) (5). Исследования представляют интерес в аспекте изыскания новых лекарственных средств, а также установления их токсикологической характеристики на основе порфириновой системы путем варьирования центрального атома металла.

В настоящем сообщении приведены результаты влияния вышеуказанных соединений на артериальное давление, мозговое кровообращение, микроциркуляцию ряда органов, на напряжение кислорода мозга, а также противосудорожная активность и токсичность этих веществ.

Опыты проводились на 35 кошках и 100 крысах под нембуталовым наркозом (25 мг/кг). В начале опытов определялись токсичность веществ (LD-50), после чего, применяя различные концентрации, устанавливали наиболее эффективные дозы.

Изучение влияния указанных соединений на кровяное давление и пульс проводилось на бодрствующих крысах бескровным методом при помощи прибора «W+W Recorder 8005» (Ugo Basile, Италия), на мозговое кровообращение—методом водородного очищения (6) в модификации (7). Микроциркуляция изучалась безынъекционным ме-

тодом (8), поглощение кислорода тканями мозга—полярографическим методом (9). Для исследования противосудорожного действия препаратов использовали модель коразоловых судорог (10). LD-50 высчитывали по Литфильду и Уилкоксону.

Изучение острой токсичности исследуемых препаратов показало следующее: 1) LD-50 CoТФП—SO₃Na составляет 100(94÷106); 2) LD-50 CuТФП—SO₃Na — 80(77÷83,2); 3) LD-50 NiТФП—SO₃Na — 300(280÷320) мг/кг.

Изменение кровяного давления регистрировалось на 5-, 10-, 20-ой мин после в/б введения препаратов в дозе 5 и 10 мг/кг массы. Результаты полученных данных свидетельствуют о том, что Со- и Си-комплексы ТФП-SO₃Na способствуют повышению системного артериального давления на 5-ой мин, которое в последующем снижается и на 20-ой мин достигает исходного уровня (табл. 1). Влияние Ni-ТФП-

Таблица 1

Изменение артериального давления под влиянием металлокомплексов ТФП-SO₃Na

Препарат, и доза, мг/кг Условия опыта	Со-ТФП-SO ₃ Na		Си-ТФП-SO ₃ Na	
	5	10	5	10
Исходные артериальные давления	126 ± 3,2	128,7 ± 7,2	125,8 ± 7,7	125,8 ± 11,8
Через 5 мин после введения препарата	145 ± 0,5 p < 0,05	151 ± 16,9 p < 0,05	136,8 ± 11,8 p > 0,05	152,5 ± 2,2 p < 0,05
Через 10 мин после введения препарата	135 ± 1,5 p < 0,05	140 ± 12 p < 0,05	130 ± 8 p > 0,05	140 ± 3,5 p < 0,05
Через 20 мин после введения препарата	125 ± 5,5 p < 0,05	130 ± 11 p < 0,05	124 ± 9 p < 0,05	126 ± 11 p < 0,05

So₃Na на артериальное давление изучалось на кошках. Препарат в дозе 5 и 10 мг/кг при в/в и в/а введении в течение 5—10 мин снижает артериальное давление на 15—25 мм рт. ст., которое на 10-ой мин вновь восстанавливается.

На мозговое кровообращение указанные препараты оказывают разнонаправленное действие. Так, под влиянием Ni-ТФП-SO₃Na (5 и 10 мг/кг в/каротидно) скорость мозгового кровотока в течение часа уменьшается на 30%, в то время как Со-ТФП-SO₃Na в тех же дозах увеличивает скорость мозгового кровотока на 15—25%.

Введение Си-ТФП-SO₃Na не влияет на скорость мозгового кровотока.

Действие указанных препаратов на микроциркуляцию различных органов изучалось на кошках.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что Си- и Со-комплексы ТФП-SO₃Na в дозе 5 и 10 мг/кг уменьшают диаметры капилляров головного мозга (табл. 2).

Под влиянием Ni-ТФП-SO₃Na (5 мг/кг) капилляры миокарда суживаются на 20%, емкость капиллярного русла снижается на 29,2, а объемная поверхность капилляров—на 5,8%.

Изменение диаметра капилляров коры головного мозга у кошек под влиянием различных металлокомплексов ТФП-SO₃Na, мкм

Название препарата	Контроль	Доза препарата, мг/кг	
		5	10
Co-ТФП-SO ₃ Na	6,6 ± 0,05	5,6 ± 0,08 p < 0,001	5,46 ± 0,01 p < 0,001
Cu-ТФП-SO ₃ Na		5,83 ± 0,41 p < 0,01	5,72 ± 0,7 p < 0,05

Исследование действия указанных препаратов на поглощение кислорода головным мозгом показало, что Co-ТФП-SO₃Na в дозе 5 мг/кг вызывает кратковременное понижение напряжения кислорода (2-я мин) с последующим длительным повышением (9-я мин), а в дозе 10 мг/кг в течение 2—3 мин более выражено понижает напряжение кислорода, с последующим незначительным понижением (6 мин). Препарат Cu-ТФП-SO₃Na на кислородное напряжение коры головного мозга влияния не оказывает. Под действием Ni-ТФП-SO₃Na значительно понижается поглощение кислорода мозговой тканью в течение 6 мин.

Изучение противосудорожной активности свидетельствует о том, что исследуемые соединения в различных концентрациях проявляют определенную противосудорожную активность (табл. 3).

Таблица 3

Противосудорожное действие металлокомплексов ТФП-SO₃Na

Препарат и доза, мг/кг	Co-ТФП-SO ₃ Na		Cu-ТФП-SO ₃ Na		Ni-ТФП-SO ₃ Na		
	10	20	10	20	100	200	250
Показатели	5/0	2/3	5/0	2/3	5/0	3/2	2/3
% предупреждение	—	60	—	60	—	40	60

Примечание: погибло/выжило

Как видно из таблицы, наиболее эффективную противосудорожную активность Co-ТФП-SO₃Na проявляет в дозе 10 мг/кг (60%), Cu-ТФП-SO₃Na—20 мг/кг (60%), а Ni-ТФП-SO₃Na—250 мг/кг.

Таким образом, обобщая результаты полученных данных по изучению фармакологической активности некоторых металлокомплексов ТФП-SO₃Na, можно заключить, что изученные соединения неоднозначно действуют на системное артериальное давление и на мозговое кровообращение—Ni-комплекс способствует снижению, а Co-комплекс, наоборот, повышению мозгового кровотока, между тем как Cu-комплекс на мозговой кровоток не действует.

Интересно отметить, что действие этих препаратов на напряжение кислорода однонаправленное—вначале они способствуют понижению

поглощенного кислорода мозговой тканью, а в последующем—повышению. Наиболее выраженное фармакологическое действие исследуемые соединения обнаруживают при судорожных состояниях. В определенных дозах они проявляют достаточно выраженную противосудорожную эффективность.

Ереванский государственный
медицинский институт

Հայկական ՍՍՀ ԿԱ րդրակից-անդամ է. Ս. ԳԱՐՐԻՆԵԼՅԱՆ, Մ. Ր. ՈՐԴՅԱՆ,
Ա. Խ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ, Վ. Ն. ՄԱԴԱԿՅԱՆ, Հ. Շ. ՄԱԹԵՎՈՍՅԱՆ

Տետրաֆենիլպորֆիրին սուլֆաթի տետրանատրիումական աղի որոշ մետաղակոմպլեքսների ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը ($\text{TSF}^{\text{IV}}-\text{SO}_3\text{Na}$)

Ներկա հաղորդումը նվիրված է տետրաֆենիլպորֆիրինի սուլֆաթի տետրանատրիումական աղի որոշ մետաղական միացությունների ֆիզիոլոգիական ակտիվության հետազոտություններին: Հայտնաբերված է, որ նշված միացությունների Co- , Cu- և Ni- աղերը ցուցաբերում են տարբեր ազդեցություններ: Փորձերը կատարված են կատուների և սպիտակ առնետների վրա: Ատացված տվյալները ցույց տվեցին, որ Co- և Cu- միացությունները բարձրացնում են արյան ճնշումը, իսկ Ni- միացությունը իջեցնում է: Ուղեղի արյան հոսքի վրա նույնպես թողնում են տարբեր ազդեցություն, Co- միացությունը բարձրացնում է, իսկ Ni- ընդհակառակը, իջեցնում է ուղեղի արյան հոսքը: Cu- միացությունը ոչ մի ազդեցություն չի թողնում: Բոլոր միացություններն էլ փոքրացնում են մազանոթների լուսանցքը: Co- և Ni- միացություններն իջեցնում են ուղեղային հյուսվածքում թթվածնի կլանումը:

Նշված բոլոր միացություններն էլ որոշակի դոզաներով ցուցաբերում են հակացնցումային ազդեցություն:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ P. Rothemund, A. R. Menotti, J. Am. Chem. Soc., v. 70, 1808 (1948). ² J. T. Horecny, B. N. Hill, A. E. Wartus e. a., Anal. Chem., v. 27, 1899 (1955). ³ F. A. Walker, J. Am. Chem. Soc., v. 92, 4235 (1970). ⁴ M. Momenteau, B. Look, E. Bisagni e. a., Canad. J. Chem., v. 57, 1804 (1979). ⁵ B. Everly, Fletscher, Joan M. Palmer e. a., J. Am. Chem. Soc., v. 93, 3162 (1971). ⁶ K. Auckland, F. B. Bewer, W. Berliner, Circulat. Res., v. 14, 164 (1964). ⁷ Э. С. Габриелян, Э. А. Амроян, Э. С. Оганесян. Кровообращение, т. 9, №2 (1976). ⁸ А. М. Чулингарян, Журн. эксп. и клин. ¹медицины, т. 17, №5 (1977). ⁹ P. W. Davis, F. Brink, Rev. Sci Instr., v. 13 (1942). ¹⁰ В. В. Гацура, Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ, Медицина, М., 1974.