

БИОХИМИЯ

УДК 678.6/8+678.024.4+612.115

С. С. Овакимян, Г. А. Геворгян, О. М. Амирханян, академик К. Г. Карагезян

Особенности действия фторморфокаина на отдельные стороны
процесса гемокоагуляции

(Представлено 4/XII 2009)

Ключевые слова: *фторморфокаин, протромбиновое время, тромбопластическая активность*

Выявление и изучение регуляторных механизмов системы свертывания крови как в физиологически метаболизирующем организме, так и особенно при его различных болезненных состояниях составляют основу важнейших гематологических исследований. Высокая степень чувствительности системы гемокоагуляции к факторам анестетического действия в известной степени обусловлена особенностями не только индивидуальных физико-химических и функциональных свойств анестетиков, но и состоянием физиологического статуса симпатико-адреналовой системы, расстройствами кислородного и углекислотного гомеостаза в комплексе с нарушениями многочисленных реакций тканевого метаболизма [1-3]. Особое значение при этом придается исходному состоянию свертывающей системы крови, во многом обусловленному ее собственной патологией или расстройствами систем, имеющих к ней самое непосредственное отношение. Это органы кровообращения, дыхания, при активном участии печени, почек, селезенки, костного мозга.

Согласно последним сообщениям ВОЗ, современная медицина испытывает исключительную потребность в пополнении арсенала лекарственных средств новыми антисептиками продолжительного действия с низкой токсичностью. В связи с отмеченным представляют интерес результаты изучения активности солей синтезированных β -аминокетонов [4-10].

Среди β -аминокетонов выявлен ряд эффективных соединений противовоспалительного и местноанестезирующего действия, среди которых

наибольшего внимания заслуживает гидрохлорид α -фенил- β -морфолино-4-фторпропиофенона (условное название "фторморфокаин"). Фторморфокаин является активным противовоспалительным веществом с анальгетическим свойством ненаркотического типа, отличающимся по механизму действия от известных соединений, обладающих большой терапевтической активностью [4]. Фторморфокаин, обладая многообразием лечебного действия, после разработки его лекарственной формы может найти широкое применение в медицинской практике как для детей, так и для взрослых. Установлена высокая степень активности этого соединения, превосходящего по продолжительности местноанестезирующего действия известный новокаин и не уступающего по своей активности стандартным препаратам лидокаина и тримекаина [10].

В настоящей статье выявлены особенности изменения протромбинового времени (ПВ) крови и тромбопластической активности (ТА) мозговой, миокардиальной, печеночной и почечной тканей белых крыс под действием фторморфокаина.

Исследования проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 180-200 г, предварительно голодавших в течение 12 ч. Определение ПВ проводили в оксалатной плазме крови, забираемой из *angulus venosus* (место слияния верхней полый и подключичной вен) шприцем, содержащим раствор указанного стабилизатора в объемном соотношении с кровью 1:9 до инъекции препарата (контроль), через 10 и 30 мин после внутрибрюшинного введения раствора фторморфокаина.

Плазму крови отделяли центрифугированием при 5000 об/мин. Расчет ПВ производили в секундах образования сгустка известным методом с использованием раствора тромбопластина (Т), изготовляемого из цельного мозгового гомогената контрольных белых крыс по Квику [11] в модификации Кудряшова [11].

После взятия проб крови животных умерщвляли декапитированием под легким эфирным наркозом. На холоду в максимально ограниченные сроки производили изолирование отмеченных органов, их декапсулирование и освобождение от кровеносных сосудов, при основательной, многократной промывке охлажденным физ. раствором с последующим обезвоживанием между прокладками фильтровальной бумаги.

ТА определяли с использованием в качестве источника протромбина контрольной плазмы крови интактных белых крыс или людей-доноров по Кудряшову [11]. Время свертывания крови определяли по Мас и Магро [11], а ТА исследованных тканей — до и после их двухчасовой инкубации в 2 мл смеси трис-HCl буфера (t — 37°C, pH 7.4) в присутствии фторморфокаина

различных концентраций (0.1 и 0.2 мл 5% раствора), т.е. из расчета 5 и 10 мгр/кг веса, через 10 и 20 мин.

Сравнительная оценка характера и глубины отклонений ТА в зависимости от объекта исследования позволила прийти к ряду принципиально новых заключений.

Как вытекает из табл. 1, контрольная проба ТА оказывается наиболее высокой в мозговой ткани, затем следуют печеночная, миокардиальная и, наконец, почечная ткань. Через 10 мин после внутрибрюшинного введения 0.1 мл и особенно 0.2 мл р-ра фторморфокаина наблюдается статистически достоверное падение ТА во всех исследуемых тканях. Аналогичная закономерность в более выраженном виде прослеживается спустя 20 мин после введения препарата за исключением почечной ткани, где падение ТА происходит независимо от дозы и длительности действия препарата.

Таблица 1

Особенности действия фторморфокаина на динамику ТА мозговой (1), печеночной (2), миокардиальной (3) и почечной (4) тканей белых крыс через 10 и 20 мин после внутрибрюшинного введения 0.1 и 0.2 мл его 5% р-ра

Контроль(К)		0.1 мл (5 мгр)				0.2 мл (10 мгр)			
		через 10 мин	% раз-ницы от К	через 20 мин	% раз-ницы от К	через 10 мин	% раз-ницы от К	через 20 мин	% раз-ницы от К
1	16.0±0.35	223.0±0.40	43.75	25.0±0.50	56.25	25.0±0.50	56.25	27.0±0.60	68.75
2	28.0±0.20	35.0±0.80	25.0	41.0±0.70	46.4	36.0±1.0	28.5	37.0±1.10	32.14
3	35.0±0.20	42.0±0.90	20.0	46.0±0.80	31.4	43.0±0.60	22.8	44.0±0.70	25.7
4	38.0±0.40	51.2±0.50	34.2	52.0±0.80	36.8	54.0±0.70	42.1	52.0±0.90	36.8

Примечание: n = 9, P < 0.001

Низкий уровень ТА в почечной и миокардиальной тканях обусловлен, по всей вероятности, присутствием здесь пока нераспознанных факторов антикоагулянтного действия. Мы допускаем возможность синергического действия примененного нами препарата в отношении признанных ингибиторов ТА.

Как видно из табл. 2, фторморфокаин проявляет свойство эффективного ингибитора активности протромбина уже на 10-й минуте введения 0.1 мл препарата.

Таблица 2

Особенности действия фторморфокаина на динамику ТА плазмы крови белых крыс через 10 и 20 мин после внутрибрюшинного введения 0.1 и 0.2 мл его 5% р-ра

Контроль (К)	0.1 мл (5 мгр)				0.2 мл (10 мгр)			
	через 10 мин	% раз- ницы от К	через 20 мин	% раз- ницы от К	через 10 мин	% раз- ницы от К	через 20 мин	% раз- ницы от К
16.50±0.50	19.60±0.70	18.9	21.0±0.60	27.3	21.0±0.70	27.3	22.20±0.80	34.5

Примечание: $n = 9, P < 0.001$

Это проявляется в виде статистически достоверного продления ПВ наиболее наглядно спустя 20 мин после инъекции его удвоенной дозы (0.2 мл), что служит доказательством чувствительного повышения антикоагулянтной активности этого соединения.

Таким образом, полученные результаты позволяют прийти к заключению о ярко выраженных антикоагулянтных свойствах этого физиологически активного препарата анестетического и противовоспалительного действия. Терапевтическая эффективность фторморфокаина наиболее демонстративна при учете неизбежности развития гиперкоагуляции при любом оперативном вмешательстве, сохраняющейся в течение длительного времени и в постоперационном периоде.

Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии НАН РА

С. С. Овакимян, Г. А. Геворгян, О. М. Амирханян, академик К. Г. Карагезян

Особенности действия фторморфокаина на отдельные стороны процесса
гемокоагуляции

Исследовано влияние фторморфокаина, обладающего местноанестезирующим действием, на некоторые показатели системы свертывания крови.

Полученные результаты позволяют прийти к заключению о выраженных антикоагулянтных свойствах испытываемого препарата.

Ս. Ս. Հովակիմյան, Գ. Ա. Գեորգյան, Ն. Մ. Ամիրխանյան,

ակադեմիկոս Կ. Գ. Ղարազյոզյան

Ֆորմորֆոկաինի ազդեցության առանձնահատկությունները արյան

մակարդունակության առանձին կողմերի վրա

Իրականացված հետազոտությունները՝ փեղային թմրեցման հատկությամբ օժտված, նվիրված են "Ֆորմորֆոկաին" անվանմամբ միացության ազդեցության ուսումնասիրմանը՝ արյան մակարդունակության համակարգի որոշ չափանիշների վրա:

Ստացված փվյալները թույլ են տալիս եզրակացնել հետազոտվող միացության արտա-
հայտված հակամակարդիչ հատկության մասին:

S. S. Hovakimyan, G. A. Gevorgyan, N. M. Amirkhanyan,

academician K. G. Karageuzyan

Peculiarities of the Action of Ftormorphocain Preparation on the Different Sides of the
Hemocoagulation Process

The data obtained have shown that preparation named ftormorphocain, which has local anesthetic activity, demonstrates also pronounced anticoagulant action.

The data obtained bring to the conclusion that ftormorphocain is a very effective inhibitor of the blood coagulation process.

Литература

1. Ахметина А.Н. Гемореологический статус у беременных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией в условиях эпидуральной анестезии при операции кесарево сечение. Саранск. 2009.
2. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань. Фэн. 2000. 367 с.
3. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. М. Медицина. 1984. 480 с.
4. Авт. свид. СССР, 722097 (1979). Мнджоян О.Л., Геворгян Г.А., Габриелян С.А., Алоян Н.А., Подольская Л.П., Чилингарян Д.Г. Гидрохлориды α -фенил- β -морфолино-4-галогенопропиофенонов, обладающие противовоспалительной активностью; БИ. 1980. N10.
5. Авт. свид. СССР, 869271(1981). Мнджоян О.Л., Геворгян Г.А., Габриелян С.А., Алоян Н.А., Подольская Л.П. α -Фенил- β -(N-амино)-4-галогенопропиофеноны или гидрохлориды, обладающие противовоспалительной активностью; БИ. 1981. N36.
6. Мнджоян О.Л., Геворгян Г.А., Габриелян С.А., Власенко Э.В., Дургарян Л.К.

Заявка на получение авт. свид. СССР (по применению) N2904189 от 06.05.1990.

7. Геворкян Г.А., Агабабян А.Г., Габриелян С.А., Авакян А.П и др. В сб.: Взаимосвязь химическая структура - биологическая активность. Ереван. Адага. 1998. С. 187-198.

8. Малакян М.Г., Багдирян В.А., Багджинян С.А., Геворкян Г.А. - ДНАН Армении. 2004. Т. 104. N4. С. 360-364.

9. Малакян М.Г., Багдирян В.А., Багджинян С.А., Геворкян Г.А. - Сб. материалов III научно-медицинского конгресса "Здоровье человека". Ереван. 2004. С. 166.

10. Дургарян Л.К. Исследования местноанестезирующих свойств α , β , γ - аминокетонов. Канд. дисс. М. 1984.

11. Предтеченский В.Е., Боровская В.М., Марголина Л.Т. Руководство по лабораторным методам исследования. М. Медгиз. 1950. 804 с.