

БИОХИМИЯ

УДК 547.221+616.151.5

Академик К. Г. Карагезян, С. С. Овакимян, Г. А. Геворгян, В. Х. Мамиконян

Фторморфокаин как эффективное средство антикоагулянтного действия

(Представлено 19/VIII 2011)

Ключевые слова: фторморфокаин, протромбиновое время, тромбиновое время, количество фибриногена, парциальное тромбопластиновое время

Введение. Согласно последним сообщениям ВОЗ современная медицина испытывает исключительную потребность в пополнении арсенала лекарственных средств новыми антисептиками типа солей синтезированных β-аминокетонов противовоспалительного и местноанестезирующего действия. С отмеченной точки зрения особого внимания заслуживает высокая степень чувствительности системы гемокоагуляции к факторам обезболивающей природы, в известной степени обусловленная не только физико-химическими и функциональными особенностями анестетиков, но и состоянием физиологического статуса симпато-адреналовой системы, расстройствами кислородного и углекислотного гомеостаза в комплексе с нарушениями многочисленных реакций тканевого метаболизма [1-3].

Наиболее примечательным из них представляется гидрохлорид α-фенил-β-морфолино-4-фторпропиофенона с условным названием "фторморфокаин" (ФМ), отличительной стороной механизма действия которого является многопрофильность терапевтической эффективности. Установленное нами ингибирующее действие ФМ на качественно-количественные сдвиги отдельных составляющих системы свертывания крови [4-9] служит основанием для обстоятельного изучения особенностей биохимических и молекулярно-биологических механизмов подключения многочисленных факторов, в том числе соединений липидной природы, в процесс реализации различных этапов стимуляции процесса тромбообразования.

На фоне действия высоких концентраций внутрибрюшинно введенных 0.1-0.2 мл 5% р-ра ФМ, содержащих соответственно 5 и 10 мкг активного начала, через 10 и особенно 20 мин имеет место падение тромбопластической активности (ТА), наиболее выраженное в мозговой и печеночной тканях, а низкий уровень этого показателя в почках и миокарде, по всей вероятности, следует объяснить присутствием в них пока не распознанных факторов антикоагулянтного действия, вступающих в комплекс синергических взаимоотношений с ФМ (см. табл.1). ФМ проявляет свойство эффективного ингибитора ТА уже на 10-й мин после введения 0.1 мл и тем более 0.2 мл его раствора, особенно выраженное при 20-минутном действии.

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	± % от К	через 20 мин	± % от К	через 10 мин	± % от К	через 20 мин	± % от К	
1	16.0±0.35	23.0±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	46.40	36.0±1.00	28.5	37.0±1.10	32.14
3	35.0±0.20	42.0±0.90	20.0	46.0±0.80	31.40	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	36.80	54.0±0.70	42.1	52.0±0.90	36.8

Примечание: $n = 9$, $P < 0.001$.

Аналогичная закономерность была прослежена и на примере плазмы крови подопытных животных (табл. 2).

Развиваемая в настоящее время концепция проф. Е.Б. Бурлаковой [10-15] о высокой степени эффективности действия сверхнизких доз факторов химической и физической природы, в том числе физиологически активных соединений и лекарственных препаратов, основанная на изучении биофизических и биохимических параметров на генетическом и мембранном уровнях, позволила установить специфичность структурных характеристик генома, а также функциональную активность ядерных, митохондриальных, плазматических (синаптических и эритроцитарных) мембран в сопоставлении с качественно-количественными сдвигами локализованных в них спиновых зондов, а также липидов различных категорий, продуктов их свободнорадикального окисления, регуляторных механизмов ферментных систем, соотношений изозимных форм и их регуляторных свойств.

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	±% от К	через 20 мин	± % от К	через 10 мин	± % от К	через 20 мин	± % 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: $n = 9$, $P < 0.001$.

Подобная постановка затронутой проблемы особо акцентирует объективно существующую реальность проявления необычных химических свойств со стороны частиц активно действующих соединений, состоящих из небольшого числа атомов, исчисляемых несколькими десятками, по сравнению с теми, что являются носителями тысяч и миллионов атомов того или иного соединения.

Нами проведены исследования по испытанию *in vivo* сверхнизких концентраций (10^{-8} , 10^{-10} и 10^{-12} М) ФМ на отдельные звенья свертывающей системы крови через 1, 2 и 24 ч после их интраперитонеального введения подопытным белым крысам, а также особенностей ингибирующего действия различных концентраций ФМ на динамику ТА плазмы крови.

Проведение сравнительной оценки результатов антикоагулянтного действия сверхнизких концентраций ФМ позволило проследить за особенностями их дозо- и время-зависимости (табл. 3). Примечательна разнонаправленность взаимосвязи функциональных сдвигов отдельных звеньев этого процесса, обусловленная кооперативностью межфеноменальных взаимоотношений между протромбиновым временем (ПВ), парциальным тромбопластиновым временем (ПТВ), тромбиновым временем (ТВ) и количественными сдвигами фибриногена (ФГ). Своеобразие взаимодействия между изучаемыми ингредиентами свертывающей системы крови под влиянием указанных концентраций ФМ характеризуется, в конечном счете, ингибированием интегрального фона процесса гемокоагуляции во все периоды наблюдения.

Анализ описанных сдвигов, развивающихся под действием примененных нами сверхнизких концентраций ФМ в различные промежутки времени, позволяет объяснить возможные механизмы формирования конечного результата в свертывающей системе крови. Как явствует из табл. 3, ПВ в подавляющем большинстве случаев не испытывает статистически достоверных отклонений от контроля во все периоды наблюдения.

Это является серьезным подспорьем в сохранении исходного фона процесса гемокоагуляции. Вместе с тем, в отличие от ПВ, ПТВ во всех

случаях подвергается статистически достоверному дозо- и времязависимому как активированию, так и ингибированию, что в результате также является важным обстоятельством, обуславливающим сохранение стабильного фона свертываемости крови. Примечательным при этом представляются количественные сдвиги ФГ в сторону значительного увеличения, особенно под действием наименьших концентраций ФМ (10^{-12} М), уже через 1 ч после введения. Однако указанный сдвиг в данных конкретных условиях эксперимента не является решающим в повышении свертываемости крови, поскольку сопровождается одновременно развивающимся на этом фоне резко выраженным повышением ТВ как главного стимулирующего фактора в соответствующей контрсистеме, препятствующей трансформации ФГ в фибрин. Следовательно, не вызывает сомнений первостепенность активированного состояния ТВ, оказывающегося поистине демонстративным в реализации суммарного эффекта антикоагулянтного действия.

Таким образом, применение ФМ наиболее эффективно при любом оперативном вмешательстве вследствие неизбежного развития гиперкоагуляции, сохраняющейся в течение длительного времени и в постоперационном периоде, тяжелейшими осложнениями чего являются тромбозы и эмболии с вытекающими отсюда последствиями, сопровождающимися повышением летальности.

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА

Академик К. Г. Карагезян, С. С. Овакимян, Г. А. Геворгян, В. Х. Мамиконян

Фторморфокаин как эффективное средство антикоагулянтного действия

Установлен ингибирующий эффект вновь синтезированного соединения антикоагулянтного действия фторморфокаина на отдельные звенья свертывающей системы крови. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой степени биологической активности сверхнизких концентраций использованного соединения, что является подтверждением правомерности концепции проф. Е. Б. Бурлаковой, посвященной этой проблеме.

Особенности действия сверхмалых доз фторморфокаина на отдельные звенья свертывающей системы крови в различные периоды времени после их внутрибрюшинного введения подопытным белым крысам

Показатели	Контроль (К)	10 ⁻⁸ М			10 ⁻¹⁰ М			10 ⁻¹² М			
		1 ч	2 ч	24 ч	1 ч	2 ч	24 ч	1 ч	2 ч	24 ч	
1	ПВ, с	16.7±0.51	16.9±0.61 ¹	16.9±0.61 ¹	17.2±0.63 ¹	5.6±0.53 ²	15.7±0.55 ²	16.4±0.59 ¹	16.2±0.68 ³	15.4±0.55 ²	16.5±0.59 ¹
	% разницы от К		-2	-2	-3	+7	+7	-2	+3	-8	+1
2	ПТВ, с	30.0±0.31	29.3±0.30 ¹	30.7±0.29 ¹	31.5±0.35 ¹	29.5±0.30 ¹	30.7±0.31 ¹	31.5±0.33 ¹	31.5±0.32 ¹	29.3±0.30 ¹	32.5±0.33 ¹
	% разницы от К		+2	-2	-5	+2	-2	-5	-5	+2	-8
3	ТВ, с	14.7±0.45	13.7±0.28 ¹	14.1±0.15 ¹	15.0±0.17 ¹	13.5±0.17 ¹	14.3±0.15 ³	14.7±0.15 ¹	12.5±0.13 ¹	13.5±0.14 ¹	14.7±0.14 ³
	% разницы от К		+7	+5	-2	+8	+3	0	+15	+8	0
4	Фиб-ген, мг/дл	325.0±2.00	345.0±1.70 ¹	327.0±1.93 ³	310.0±2.50 ³	365.0±2.90 ¹	327.0±1.93 ³	315±115 ³	390.0±4.10 ¹	340.0±1.80 ¹	325.0±1.90 ³
	% разницы от К		+6	-0	-5	+12	0	-3	+20	+5	0

Примечания: n=6; ¹P<0.001; ²P<0.01; ³P>0.5

Ակադեմիկոս Կ. Գ. Ղարազյոզյան, Ս. Ս. Նովակիմյան, Գ. Ա. Գևորգյան,
Վ. Խ. Մամիկոնյան

Ֆորմորմորֆոկաինը՝ որպես արդյունավետ հակամակարդիչ

Բացահայտվել է ֆորմորմորֆոկաինի՝ հակամակարդիչ հատկություններով օժտված նյութի ճնշող ազդեցությունը արյան մակարդուակության համակարգի առանձին գործոնների վրա: Ստացված արդյունքները վկայում են հեփազոտված միացության գերցածր քանակների դրսևորած կենսաբանական ակտիվության բացառիկ արդյունավետության մասին. մի բան որ հաստատվում է սլրոֆ Ե.Բ. Բուռլակովայի կողմից նշված պրոբլեմին նվիրված տեսության իրավասությունը:

Academician K. G. Karageuzyan, S. S. Hovakimyan, G. A. Gevorgyan,
V. Kh. Mamikonyan

Formorphocain as an Effective Remedy with Anticoagulant Properties

A pronounced inhibitory activity of the newly synthesized remedy formorphocain on different factors of the blood coagulation process is set. The data obtained have shown the effectiveness of super low concentrations of formorphocain. This fact confirms the conception of prof. E. B. Burlacova on the mentioned problem.

Литература

1. *Карагезян К.Г.* Условно-рефлекторная регуляция свертывания крови. Канд. дис. Ереван. 1953. 310 с.
2. *Карагезян К.Г.* Фосфолипиды головного мозга, цереброспинальной жидкости, крови и печени при различных функциональных состояниях организма. Докт. дис. Ереван. 1968. 463 с.
3. *Карагезян К.Г., Амирханян О.М.* - ДАН СССР, 1971, Т.201, N 1, С. 238-241.
4. *Бурлакова Е.Б.* - Вестн. РАН, 1994, Т. 64, N 5, С. 425-431.
5. *Бурлакова Е.Б.* - Рос. хим. ж. 1999, Т. 43, N 5, С. 3-11.
6. *Бурлакова Е.Б.* - Рос. хим. ж. 1999, Т. 43, N 5, С. 63-71.
7. *Бурлакова Е.Б.* - Рос. хим. ж. 1999, Т. 43, N 5, С. 336-341.
8. *Бурлакова Е.Б.* - Докл. и тезисы Всерос. конф. молодых ученых. М. 2008. С. 5-8.
9. *Бурлакова Е.Б., Карагезян К.Г., Амирханян О.М., Овакимян С.С., Секоян Э.С.* - ДАН РФ. 2010. Т. 433. N 1. С. 118-121.
10. *Buniatyan H.Kh.* - Studies of the Role of Gamma-Aminobutyric Acid in Carbohydrates Metabolism. Yerevan, 1961, 67 p.

11. Карагезян К.Г., Саакян С.С. - *Вопр. биохимии мозга*. Ереван. 1964. N 1. С. 63-72.
12. Бунцятян Г.Х., Казарян Б.А., Карагезян К.Г. - *ДАН АрмССР*. 1965. Т. 2. N 5. С. 289-295.
13. Овакимян С.С. *Фосфолипиды фибриногена и изменения их содержания в процессе фибринообразования*. Канд. дис. Ереван. 1970. 195 с.
14. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Тевосянц А.В. - *ДАН СССР*. 1971. Т. 201. N 2. С. 486-489.
15. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Тевосянц А.В. - *ДАН СССР*. 1971. Т. 201. N 3. С. 733-736.