

УДК 577.32:615

Յ. Ա. ԱՄՐՅԱՆ, Ա. Գ. ԱԻՎԱԶՅԱՆ, Յ. Տ. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Տ. Գ. ՆԱԼԲԱՆԺՅԱՆ,
Վ. Ն. ՄԱԴԱԿՅԱՆ, Բ. Կ. ԿԱԶԱՐՅԱՆ, Ս. Մ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Բ. Գ. ԲՕՐՅԱՆ,
Մ. Բ. ԳՐԻԳՐՅԱՆ, Ա. Վ. ԿԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Բ. ՕՐԺՅԱՆ

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ВОДОРАСТВОРИМЫХ МЕТАЛЛОПОРФИРИНОВ

Проведен разносторонний фармакологический анализ цинкового, кобальтового и медного производных металлопорфиринов. Установлено, что исследованные препараты могут явиться основой для создания антигипертензивных средств.

В последние годы отмечается большой интерес к синтезу и изучению химических и биологических свойств порфиринов и их металлокомплексов, поскольку эти соединения обладают широким диапазоном биологического действия [1]. Синтез новых производных мезо-(тетра-3-пиридил) порфина (ТЗРуР) [3], а также моделирование новых структур на основе полученных соединений с дальнейшим изучением их фармакологических свойств является актуальной задачей как с точки зрения развития химии порфиринов, так и поиска новых физиологически активных веществ. Предметом настоящего сообщения являются результаты исследования фармакологической активности новых металлокомплексов порфиринов, в частности производных ТЗРуР ($M = Co, Cu, Zn$), синтезированных из его уксусного раствора и ацетатов металлов ($Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}$), на основе которых получены с количественным выходом соответствующие N-тетраоксэтильные производные: $ZnTЗРуР$ (№ 79), $CoTЗРуР$ (№ 80) и $CuTЗРуР$ (№ 81).

С целью изучения фармакологической активности металлопорфиринов были осуществлены следующие исследования: регистрация системного артериального давления (АД), мозгового кровотока, кислотно-щелочного состояния (КЩС) артериальной крови, гематокрита, частоты дыхания у кошек; АД, частоты пульса—у крыс; анальгетической активности—у мышей; сокращений эксплантатов миокарда—у куриных эмбрионов; агрегации тромбоцитов—в донорской плазме.

Материал и методы

Острые опыты поставлены на 23 кошках обоего пола массой 2,8—4,5 кг, наркотизированных нембуталом (40 мг/кг внутривенно), а также 18 куриных эмбрионах. Хронические опыты поставлены на 40 бодрствующих белых крысах массой 200—250 г и 234 белых мышах обоего пола массой 20 г.

Системное АД у кошек регистрировали в бедренной артерии с помощью датчика ЕМТ-35 с усилителем ЕМТ-31 (Elma), а частоту дыхания—с помощью термодатчика. Запись АД в хвостовой артерии и частоты пульса у бодрствующих крыс проводилась с помощью регистратора фирмы Ugo Basile. Анальгетическая активность соединений регистрировалась у бодрствующих мышей на приборе фирмы Hugo Sachs Electroniks. Количественная регистрация кровотока через сонную артерию осуществлялась с помощью электромагнитного расходомера у кошек (датчик 2,5—4,5 мм, Narcomatic). Изучение КЩС артериальной крови осуществлялось на микроанализаторе фирмы Radiometer. Показатели гематокрита изучали с помощью микрогематокритной центрифуги Adams. Агрегацию тромбоцитов изучали в человеческой плазме по методу Вогт [5] на двухканальном агрегометре Chronolog. Богатую и бедную тромбоцитами плазму получали методом дифференциального центрифугирования крови, взятой у доноров и обработанной цитратом натрия (3, 8%) в соотношении 1:9. В качестве индукторов агрегации применяли АДФ и коллаген фирмы Dade соответственно 2×10^{-5} и 2×10^{-3} г/мл. Токсичность исследуемых препаратов изучалась по методу Кербера (по [2]) с определением LD_{50} у мышей. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью критерия Стьюдента. Все показатели, регистрируемые на кошках, изучали синхронно у одного и того же животного после записи контрольного фона. Кошкам препараты вводились внутривенно, мышам и крысам—внутрибрюшинно. Регистрация сокращений эксплантатов миокарда куриных эмбрионов 4-дневного срока развития осуществлялась фотоэлектрическим способом А. Е. Карапетяна [3] в модификации Р. Г. Бороjana [1]. Исследуемые препараты вводились в камеру культивирования в конечной концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г. В качестве среды культивирования использовалась среда Игла [6].

Результаты и обсуждение

Из табл. 1 видно, что введение препарата № 79 в дозе 5 мг/кг внутривенно кошкам приводило к статистически значимому и необратимому снижению АД (на 31, 1% к исходному уровню). Одновременно наблюдалось значительное понижение кровотока через внутреннюю сонную артерию (на 27,9% к контролю) и изменение реологических свойств крови в виде повышения ее вязкости (увеличение показателя гематокрита), что частично может обусловить уменьшение притока крови в мозг под влиянием исследуемого вещества [8]. Со стороны показателей КЩС (рН и PCO_2) не наблюдалось заметных сдвигов, которые могли бы участвовать в таком значительном уменьшении кровотока. Однако, как видно из таблицы, соединение № 79 вызывает значительное увеличение парциального давления кислорода в артериальной крови. Заметного влияния на дыхание препарат не оказывает.

Препарат № 80 в дозе 5 мг/кг вызывает еще более значительное и необратимое понижение АД (на 37,5% к исходному уровню) и уменьшение притока крови в мозг (на 26%). Одновременно наблюдается еще большее возрастание показателя гематокрита и статистически значи-

мое урежение дыхания. Сдвиги со стороны показателей КЩС незначительны.

В табл. 1 представлены данные опытов по изучению действия соединения № 81 на те же показатели. Соединение выявило выраженную фармакологическую активность в дозе 2 и 5 мг/кг, т. е. оказалось значительно активнее предыдущих. Препарат в дозе 2 мг/кг вызывает отчетливое снижение АД у кошек, длительностью 15—20 мин. Одновременно уменьшается приток крови в мозг, причем более чем наполовину от исходного уровня (на 56,6%). Параллельно имеет место изменение смешанного респираторно-метаболического показателя рН крови в сторону ацидоза. Учитывая отсутствие заметных изменений со стороны дыхания под влиянием препарата, можно предположить, что в выявленном уменьшении кровотока некоторую роль могут играть метаболические сдвиги в крови. В дозе 2 мг/кг препарат вызывает увеличение парциального давления кислорода в крови.

При введении препарата № 81 в дозе 5 мг/кг у кошек снижение АД усиливается (на 46,6% к контролю), реакция мозгового кровотока почти не отличается от показателя при малой дозе. Наблюдается сдвиг рН в сторону ацидоза, значительное увеличение вязкости крови (повышение показателя гематокрита), а также отсутствие значительного увеличения PO_2 , отмеченного при введении вещества в дозе 2 мг/кг.

Таким образом, все 3 исследуемые соединения, введенные в различных дозах (2, 5, 10, 30, 50 мг/кг), существенных сдвигов со стороны АД и частоты пульса у бодрствующих крыс, а также агрегации тромбоцитов не выявили.

Результаты изучения анальгетической активности исследуемых препаратов отражены в табл. 2, откуда видно, что соединение № 79 обладает значительной анальгезирующей активностью как в дозе 5, так и 10 мг/кг, удлиняя время ответной реакции на термический раздражитель. Эта активность слабее выражена у соединения № 80. В дозе 5 мг/кг время ответной реакции по сравнению с контрольным почти не изменяется, и лишь в дозе 10 мг/кг оно значительно возрастает. У соединения № 81 анальгетическая активность выражена значительно сильнее предыдущего и имеет место при обеих дозах.

При исследовании токсичности препаратов было установлено, что все они обладают сравнительно небольшой токсичностью— LD_{50} препарата № 79 равна 96,3 № 80—85,3, № 81—52,5 мг/кг.

Результаты исследования действия этих препаратов на сократительную функцию миокарда свидетельствуют, что ни одно из них не проявляет отчетливой способности изменять амплитуду и частоту сокращений изолированных, спонтанно сокращающихся эксплантатов эмбрионального миокарда. Следовательно, изученные вещества не обладают непосредственным воздействием на изолированный миокард, однако при этом не исключена возможность более значительного воздействия их на функции сердца в целом организме.

В результате проведенных исследований по фармакологическому изучению цинкового, кобальтового и медного производных порфиринов

Таблица 1

Действие соединений № 79, 80 и 81 на показатели гемодинамики, КЩС и дыхание у кошек

Вводимые препараты	АД мм. рт. ст.	КСА мл/мин	Гематокрит %	pH	PCO ₂ мм. рт. ст.	PO ₂ мм. рт. ст.	O ₂ -нас., %	Частота дыхания в мин.
Контроль	133,6±8,6	29,3±2,0	41,1±1,8	7,37±0,01	25,9±2,0	71, 1±3,5	93, 2±3,2	14,5±1,0
№ 79—5мг/кг	92,1±9,2*	21,1±2,9*	47,4±2,1*	7,38±0,02	23,5±1,8	80,36±2,2*	94,03±4,2	15,0±0,9
Контроль	131,4±6,9	23,9±1,2	36,7±1,8	7,39±0,01	21,9±1,8	89, 3±3,6	94, 9±4,2	17,6±1,2
№ 80—5мг/кг	82,14±3,8**	17,7±0,98**	47,28±1,95**	7,37±0,01	22,5±1,2	85, 0±3,4	88, 3±3,9	13,8±0,96*
Контроль	104,0±8,2	27,2±3,3	31,0±3,5	7,44±0,01	24,06±3,5	69,48±3,8	92,28±6,3	18,0±2,0
№ 81—2мг/кг	71,0±11,4*	11,8±1,8*	40,6±5,2	7, 4±0,01*	25,62±3,8	80,02±2,3*	94,14±7,1	20,0±3,0
Контроль	91,0±5,2	16,4±0,8	34,4±3,6	7,39±0,01	23,82±3,1	79,46±5,2	93, 7±6,2	18,0±3,0
№ 81—5мг/кг	46,6±4,8**	7,5±0,9**	43,8±2,5*	7,35±0,01*	26,08±2,8	85,34±6,3	94,18±6,3	16,0±2,0

Обозначения: х— $p < 0,05$; хх— $p < 0,001$; КСА—кровоток в сонной артерии; O₂-нас.—кислородное насыщение.

нами установлено, что все 3 соединения в относительно небольшой дозе (5 мг/кг) обнаруживают стойкий гипотензивный, а также анальгезирующий эффекты. Цинковое и медное производные увеличивают также PO_2 артериальной крови. Все 3 препарата обнаруживают способность

Таблица 2

Анальгетическая активность препаратов

Вводимые препараты	Время ответной реакции (сек)		
	контроль	5 мг/кг	10 мг/кг
№ 79	7,38±0,43	9,84±0,96*	18,25±0,71*
№ 80	10,76±0,65	11,12±0,54	14,51±1,06*
№ 81	10,76±0,62	17,57±0,55*	16,58±0,86*

Обозначения: x— $P < 0,05$.

уменьшать кровоток через сонную артерию с параллельным усилением вязкости крови. В целом препараты могут явиться основой для создания антигипертензивных средств, введенных в общий комплекс лечебных мероприятий у больных, склонных к гипертензии.

Ереванский государственный
медицинский институт

Поступила 2/VIII 1985 г.

Է. Ա. ԱՄՐՈՅԱՆ, Ա. Հ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Ս. Գ. ՆԱԼԲԱՆԴՅԱՆ, Վ. Ն. ՄԱԴԱԲՅԱՆ,
Ռ. Կ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Շ. Մ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Ռ. Ղ. ԲՈՐՈՅԱՆ, Մ. Ռ. ԳՐԻԳՐՅԱՆ,
Ա. Վ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Բ. ՕՐԴՅԱՆ

ՈՐՈՇ ԶՐԱՆՈՒԹ ՄԵՏԱՂԱՅԻՆ ՊՈՐՖԻՐԻՆՆԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄ

Կատունների, առնետների, սպիտակ մկների, հալի սաղմի և մարդու արյան մեջ լայնածավալ ֆարմակոլոգիական հետազոտման են ենթարկվել երեք մետաղային պորֆիրինների՝ ցինկի, պղնձի և կոբալտի միացությունները: Կատունների վրա կատարված փորձերում բացահայտված է, որ 5—10 մգ/կգ քաշին բանակով կիրառման պայմաններում նրանք առաջացնում են զարկերակային ճնշման կայուն և որոշակի իջեցում: Միաժամանակ նվազում է ընկերակային արյան հոսքի ծավալային արագությունը և բարձրանում է արյան մածուցիկությունը:

Ցինկի և պղնձի ածանցյալներն առաջացնում են նաև զարկերակային արյան թթվածնի լարվածության աճ: Բոլոր հետազոտվող պորֆիրիններն օժտված են արտահայտված ցավազրկող հատկությամբ:

Հետազոտված միացությունները կարող են հիմք հանդիսանալ նոր հակահիպերթենզիկ նյութերի ստեղծման համար:

E. A. AMROYAN, A. G. AIVAZYAN, E. S. GABRIELIAN, S. G. NALBANDYAN,
V. N. MADAKYAN, R. K. KAZARYAN, Sh. M. MANUKYAN, R. G. BOROYAN,
M. R. GRIGORYAN, A. V. KAZARYAN, M. B. ORDYAN

STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF SOME WATER
SOLUBLE METALLOPORPHYRINS

Pharmacological investigation of 3 derivatives of porphyrins (Zn,

Cu, Co) are performed in the acute experiments in cats, rats, mice, chicken embryos and human blood.

A stable hypotensive effect in combination with decrease of carotid arterial blood flow and increase of blood viscosity have been established in cats under the influence of all investigated porphyrins (10mg/kg). The increase of the arterial P_{O_2} for Zn and Cu derivatives has been found.

The data on the profound analgetic effect of all investigated porphyrins in mice are reported. The investigated compounds provide possibility for designing new antihypertensive drugs.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бороян Р. Г. Ж. эксперим. и клин. мед. АН АрмССР, 1977, 5, с. 36.
2. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
3. Карапетян А. Е., Геворкян Р. А., Манукян Г. А., Львов М. В. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1969, 9, с. 124.
4. Черненко О. В., Сухин Г. М., Ярцев Е. И. Тез. докл. IV Всесоюзной конф. по химии и применению порфиринов. Ереван, 1984, с. 230.
5. Born G. V. Nature, 1962, 194, 9, 927.
6. Eagle H. Science, N. Y., 1955, 122, 501.
7. Little R. G., Anton J. A., Loach P. A., Ibers J. A. J. Heterocycl. Chem., 1975, 12, 2, 343.
8. Schmidt-Schönbein H. Eur. Neurol., 1983, 22, 1, 2.

УДК 615.361.63—06

С. А. ХАЧАТРЯН, М. Е. МАРТИРОСЯН

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ АНДРОГЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Приведены данные о подавлении уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах и печени крыс после кастрации. При этом в крови и органах (мозг, печень) значительно повышается активность супероксиддисмутазы. Сделан вывод об участии мужских половых гормонов в регуляции ПОЛ.

Во всех биологических мембранах непрерывно протекают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Образующиеся при этом продукты липоперекисления принимают участие в нормальной жизнедеятельности клетки, влияя на проницаемость мембранных структур, активность встроенных в мембраны ферментов, рецепцию гормонов. Но если в норме эти процессы строго лимитированы регулирующими системами, то при воздействии на организм различных стрессорных факторов они значительно усиливаются [1, 6, 7, 8, 10, 11, 12]. Избыточная липидная перекисная реакция играет важную патогенетическую роль в развитии при этом патологических реакций из-за высокой токсичности и избирательного действия липидных перекисей в отношении клеточных и субклеточных мембран. Поэтому выявление механизмов регуляции ПОЛ является актуальной задачей с точки зрения разработки новых путей патогенетической терапии различных патологических состояний, сопровождающихся усилением ПОЛ.