

И. В. КАБАЧНАЯ¹, В. И. КАБАЧНЫЙ², С. М. ДРОГОВОЗ² (Харьков)

МЕХАНИЗМЫ АНАЛЕПТИЧЕСКОГО И АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ ГЕТЕРОЗИДОВ – ПРОИЗВОДНЫХ СЕРО- И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

¹Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина; ²Национальный фармацевтический университет (Харьков) <dr.kabachnaya@gmail.com>

С целью расширения теоретической базы целенаправленного поиска аналептиков изучены пробуждающие и антигипоксические свойства гетерозида-21, гетерозида-31 (производные серо- и азотсодержащих гетероциклов) и установлены механизмы их действия. Для моделирования супрессии дыхательного и сосудодвигательного центров головного мозга использовали тиопентал натрия (42 мг/кг). Препаратами сравнения были комбинированный аналептик сульфокамфокаин (СКК) (20 мг/кг) и антигипоксикант пирацетам (300 мг/кг). На моделях тиопенталового наркоза и нормобарической гипоксии с гиперкапнией получены результаты, анализ которых позволил качественно и количественно оценить пробуждающую, антигипоксическую активность исследуемых веществ и классических препаратов; их влияние на дыхательный центр мозга и поведенческие реакции животных; теоретически обосновать, экспериментально подтвердить и установить аэробные, анаэробные и детоксикационные механизмы реализации эффектов в различных условиях; сформулировать теоретические основы целенаправленного поиска универсальных аналептиков и антигипоксантов, предложить инструментально-методологический комплекс для их экспериментального воспроизведения.

Ключевые слова: тиопенталовый наркоз; гипоксия; аналептики; антигипоксанты; гетерозид; реанимация; детоксикация; пробуждающий эффект; дыхательный центр.

Введение. Диапазон использования аналептиков охватывает почти все сферы ургентной терапии мирного и военного времени, а также медицины катастроф. Парадокс этой группы препаратов состоит в том, что при такой высокой востребованности за последние 50 лет их арсенал на мировом фармацевтическом рынке не только не пополнился, а даже сократился до шести препаратов (в Украине три), которые из-за особенностей и недостатков не могут удовлетворить потребностей реаниматологии [1]. Во многом это связано с отсутствием стандартизированных методов оценки их эффективности, понимания механизмов действия, а также теоретических основ целенаправленного поиска. Поэтому создание оригинальных аналептических средств широкого спектра действия, разработка стандартизированных моделей их фармакологического скрининга, изучение механизмов действия являются целесообразной, перспективной и весьма актуальной проблемой.

Цель исследования – отбор перспективных субстанций с пробуждающим эффектом среди производных серо- и азотсодержащих гетероциклов (гетерозидов) на предлагаемой модели тиопенталового наркоза (ТПН), исследование их антигипоксических свойств и механизмов действия для создания теоретических основ целенаправленного поиска аналептиков.

Материалы и методы. Аналептические (АЛ) (пробуждающие) и антигипоксические (АГ) свойства веществ оценивали на самцах белых нелинейных мышей массой тела 25–29 г. Как средство, угнетающее дыхательный и сосудодвигатель-

ный центры головного мозга, использовали тиопентал натрия (ПАО Киевмед-препарат, Украина), применяющийся в медицине и ветеринарии как препарат для наркоза [1, 13]. Для сравнения были выбраны классические препараты – комбинированный аналептик сульфокамфокаин (СКК) (Дарница), стимулирующий дыхательный (ДЦ) и сосудодвигательный (СДЦ) центры мозга [1], а также антигипоксанта пираретам (Галичфарм), назначаемый при гипоксии центральной нервной системы (ЦНС) [12]. Оптимальные дозы ТПН (42 мг/кг), СКК (20 мг/кг), гетерозида-21 и гетерозида-31 (2 мг/кг), пираретама (300 мг/кг) были установлены экспериментально [2–6, 9–12].

Мышей содержали в пластиковых клетках на стандартном рационе питания со свободным доступом к воде в условиях Центральной научно-исследовательской лаборатории НФаУ в соответствии с санитарно-гигиеническими нормами ($t = 18\text{--}23\text{ }^{\circ}\text{C}$, влажность не более 50 %, естественный световой режим «день-ночь») [7, 8]. Исследования выполнены в соответствии с требованиями «Общих этических принципов экспериментов на животных», методических рекомендаций ГФЦ Минздрава Украины «Доклинические исследования лекарственных средств», «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985) и в соответствии с Директивой ЕС 2010/10/63 EU об экспериментах с участием животных [8].

При изучении **пробуждающего действия** исследуемых веществ животных разделили на пять групп ($n = 6$). Сначала всем внутрибрюшинно вводили ТПН [1, 6, 10]. I группа была контрольной и получала только ТПН. Исследуемые вещества и препараты сравнения также вводили внутрибрюшинно после вхождения животных в третью фазу наркоза (обездвиженное боковое положение с равномерным замедленным дыханием), т. е. на пике наркотического сна (30–40-я минута) [2–6, 9–11]. II и III группы получали изучаемые субстанции: гетерозид-21, гетерозид-31 [4–6]; IV – СКК [2–6, 9–11], V группа – пираретам [1, 6, 12]. Аналептическую эффективность оценивали по сокращению продолжительности наркоза (ПН).

Антигипоксические свойства изучали в условиях **нормобарической гипоксии с гиперкапнией** (НБГГ) [7, 9] на пяти группах мышей по 9–10 животных в каждой из групп): I – контрольная патология (только гипоксия), II и III группа – введение свежеприготовленного водного раствора гетерозида-21, гетерозида-31; IV – аналептика СКК, V – антигипоксанта пираретама. Все исследуемые субстанции и препараты сравнения вводили внутрибрюшинно за 15 мин до начала эксперимента [7, 9]. Критерием антигипоксической активности была длительность жизни (ДЖ) мышей.

Влияние на ДЦ определяли по частоте дыхательных движений в минуту (ЧДД/мин) в разных фазах наркоза до и после введения пробуждающих препаратов. Показатели ПН и ЧДД/мин у мышей I группы считали контрольными, а остальные экспериментальные группы сравнивали с ними [2–6, 9–11]. ЧДД подсчитывали в течение 60 с, начиная сразу с принятия животными бокового положения (БП) после введения ТПН (ЧДД 1), и повторяли подсчёты с интервалом 10 мин (соответственно ЧДД 2 – ЧДД 9). Гетерозид-21, гетерозид-31 и СКК в соответствующих группах вводили на пике наркоза (31-я минута) сразу после подсчёта ЧДД 4. Последнее измерение ЧДД осуществляли после полного пробуждения мышей (принятие положение на четырех лапах) [2–6, 9–11]. С этого момента оценивали их психомоторное состояние (дезориентация в пространстве или целеустремлённость движения); уровень их адаптации после наркоза (заторможенность или гиперактивность, интерес к пище и воде); физиологические реакции (мочеотделение, дефекация) и другие поведенческие реакции [4–7].

Достоверность полученных результатов оценивалась по критериям Ньюмана-Кейлса и Манна – Уитни (программа Statistica 10.0).

Результаты и их обсуждение. В условиях эксперимента наиболее активным оказался классический аналептик СКК, который в оптимальной дозе ускорял пробуждение животных на 32,5 % (табл. 1). Пробуждающая эффективность гетерозида-21, гетерозида-31 составляла соответственно 28,2 и 27,9 %. В аналогичных условиях пираретам наоборот пролонгировал наркоз на 30,3 % [1, 12]. Таким образом, гетерозид-21, гетерозид-31 в концентрации в 10 раз меньшей СКК практически не уступали ему в пробуждающей эффективности, что свидетельствует о перспективности производных серо- и азотсодержащих гетероциклов для поиска оригинальных аналептиков.

Таблица 1. Пробуждающий эффект исследуемых веществ (n = 6)

Группа	Средняя продолжительность наркоза	Пробуждающий эффект, %	P < 0,005
ТПН	84 мин 41 с 5081 (4949; 5290) с	100 %	0
ТПН + гетерозид-21	60 мин 47 с 3647 (3296; 3921) с*	71,8 %	-28,2
ТПН + гетерозид-31	61 мин 03 с 3663 (3592; 4213) с*	72,1 %	-27,9
ТПН + сульфокамфокаин	57 мин 12 с 3432 (2765; 3810) с*	67,5 %	-32,5
ТПН + пираретам	110 мин 21 с 6621 (5447; 7924 ^{*/**#}) с	130,3 %	+30,3

Примечание. P – статистическая достоверность при сравнении выборок с помощью дисперсного анализа ANOVA.

*Статистическая достоверность при сравнении выборок исследуемых групп с группой контроля с помощью критерия Манна – Уитни.

**Статистическая достоверность при сравнении выборок группы с группами гетерозид-21 и гетерозид-31 с помощью критерия Манна – Уитни.

#Статистическая достоверность при сравнении выборок группы с группой сульфокамфокаина с помощью критерия Манна – Уитни.

Поведенческие реакции животных после пробуждения были симпатны типу активности изучаемых веществ. У мышей, получавших гетерозид-21, гетерозид-31, была хорошая координация движений (перемещение по прямой линии в быстром темпе), они активно ели и пили воду, у них был усиленный диурез. Мыши группы СКК перемещались медленнее, по периметру клетки с частыми падениями, интерес к воде и пище не проявляли, мочеиспускание редкое, а затем они впадали в спячку (продолжительностью около 1 ч). Животные контрольной группы длительно оставались заторможенными и дезориентированными (замирали или медленно перемещались, переваливались с одного бока на другой, осуществляли круговые движения, у них полностью отсутствовал интерес к воде и пище). Через некоторое время они также впадали в длительный сон (1–2 ч), что полностью совпадает с классическими симптомами интоксикации ТПН [2–6, 9–11].

Потенцирование наркоза пираретамом не противоречит адекватности предлагаемой модели, может быть связано с его способностью к ГАМК-ергической супрессии ЦНС и побочными эффектами, усугубляющими интоксикацию ТПН [1, 13].

Шок, коллапс, наркоз, асфиксия, гипоксия, бактериальная интоксикация отравления химическими соединениями или лекарственными средствами, угнетающими функции ЦНС, т. е. почти все сферы ургентной терапии, связаны с развитием локальной или общей гипоксии. При этом применение аналептиков

показано и логично [1–6, 9–11]. Их способность к активизации ДЦ и СДЦ головного мозга ускоряет оксигенацию и циркуляцию крови, что способствует снижению локальной и общей гипоксии. Исходя из этого, можем предположить, что *одним из важнейших компонентов аналептического действия является оксигенация* (антигипоксический эффект). Для проверки этой гипотезы мы сопоставляли АЛ и АГ свойства изучаемых веществ. Исследования, проведённые на модели НБГГ, показали, что ДЖ мышей под действием СКК продлевалась на 35,5 %, под влиянием гетерозида-21, гетерозида-31 – соответственно на 32,3 и 33,2 %. В группе пираретама этот показатель лишь на 13,2 % превышал уровень контроля (табл. 2).

Таблица 2. Антигипоксическая активность исследуемых веществ

Группа	Длительность жизни, с	P	ДЖ, %
Интактный контроль ($n = 9$)	24 мин 09 с ($1449,2 \pm 37,9$) с	–	100
Гетерозид-21 ($n = 10$)	31 мин 58 с ($1917,6 \pm 119,6$) с*	0,0015	132,3
Гетерозид-31 ($n = 10$)	32 мин 11 с ($1930,9 \pm 110,6$) с*	0,0021	133,2
Сульфокамфокаин ($n = 9$)	32 мин 44 с ($1964,0 \pm 65,4$) с*	0,0016	135,5
Пираретам ($n = 9$)	27 мин 21с ($1641 \pm 57,8$) с**	0,0315	113,2

Примечание: n – количество мышей в группе; P – статистическая достоверность при сравнении выборок при помощи дисперсного анализа ANOVA.

*Статистическая достоверность при сравнении выборок исследуемых групп с группой контрольной патологии с помощью критерия Ньюмана – Кейлса.

**Статистическая достоверность при сравнении выборки исследуемой группы с группой гетерозида-21 с помощью критерия Ньюмана – Кейлса.

Симбатность величин АГ и АЛ (пробуждающего) эффектов у всех исследуемых веществ подтверждала высказанное нами предположение о *ключевой роли антигипоксических свойств для проявления веществами аналептического действия*, но не было основанием для понимания самого механизма их реализации.

Согласно нашим представлениям, резистентность к гипоксии можно увеличить четырьмя вариантами: в аэробных условиях – путём активизации ДЦ и СДЦ, ускоряющих естественную оксигенацию и циркуляцию крови; гипотермической или медикаментозно-токсической (наркоз, анабиоз) супрессией метаболической активности тканей; в анаэробных – стимуляцией эндогенных анаэробных механизмов энергообеспечения; совокупностью перечисленных вариантов.

Быстротёчность модели НБГГ, стресс, гиперкапническая интоксикация и постоянный объём остаточного воздуха изначально исключали возможность реализации первого и второго механизмов АГ активности. В этих условиях возможен только третий вариант – *активизация эндогенной анаэробной энергокомпенсации, что совершенно очевидно и обеспечивают изучаемые гетерозиды, СКК и пираретам*.

Для изучения других вариантов реализации АГ-эффекта исследуемых веществ оптимально соответствовала разработанная нами модель ТПН наркоза [6], позволяющая адекватно оценить их влияние на ДЦ и СДЦ ЦНС в различных фазах наркозного сна. Для этого одновременно с ПН фиксировали изменения ЧДД животных. Сравнение результатов ЧДД в разных фазах наркоза (табл. 3) показало, что после введения ТПН ЧДД 1 – ЧДД 4 снижается соответственно с 80; 72,5; 64,5 дыхательных движений (ДД/мин), достигая минимума 60,5 ДД/мин (пик наркоза) в контрольной группе на 30–40-й минуте наркозного сна. После введения гетерозида-21, гетерозида-31, СКК и пираретама в течение первых

10 мин отмечалось существенное увеличение ЧДД 5 по сравнению с группой контроля на 7,7; 7,7; 45,3 и 17,1 % и через 20 мин ЧДД 6 достигла 37; 29,4; 34,2 и 21,8 % соответственно во всех группах. Затем показатели ЧДД 7–10 стабилизировались в интервале 77–79 % (на уровне ЧДД 1) до полного пробуждения мышей. Следует отметить, что после введения пираретама наблюдалось системное увеличение ЧДД с 68,5 до 81 ДД/мин и достигало максимума 82,5 ДД/мин в интервале ЧДД 9–10, что превышало стартовый показатель (80 ДД/мин) в течение 20 мин, но не сопровождалось пробуждением животных.

Таблица 3. Влияние исследуемых веществ на частоту дыхательных движений

Показатель	Группа					P
	ТПН	ТПН + гетерозид-21	ТПН + гетерозид-31	ТПН + сульфоксамфокаин	ТПН + пираретама	
ЧДД 1			80 (72; 82) (n = 30)			0,7024
ЧДД 2			72,5 (65; 75) (n = 30)			0,5548
ЧДД 3			64,5 (61; 69) (n = 30)			0,4237
ЧДД 4			60,5 (58; 64) (n = 30)			0,087
ЧДД 5	58,5 (50; 60) (n = 6)	63 (62; 65)* (n = 6)	63 (62; 65)* (n = 6)	85 (80; 91)*/**/## (n = 6)	68,5 (67; 69)*/### (n = 6)	0,0003
ЧДД 6	59,5 (55; 64) (n = 6)	81,5 (81; 83) (n = 6)*	77 (72; 83)* (n = 6)	80 (78; 83,5)* (n = 4)	72,5 (72; 73) */#/### (n = 6)	0,0013
ЧДД 7	65,5 (61; 70) (n = 6)	77 (76; 78) (n = 3)	78 (76,5; 80,5) (n = 4)	(n = 0)	79 (76; 79) (n = 6)	1
ЧДД 8	67,5 (66; 74) (n = 6)	78 (78; 78) (n = 1)	78 (74; 82) (n = 2)	(n = 0)	81 (79; 83)* (n = 5)	1
ЧДД 9	73,5 (58; 78) (n = 6)	(n = 0)	(n = 0)	(n = 0)	82,5 (80,5; 84)* (n = 4)	1
ЧДД 10	(n = 0)	(n = 0)	(n = 0)	(n = 0)	82 (81; 82) (n = 3)	1
ЧДД 11	(n = 0)	(n = 0)	(n = 0)	(n = 0)	81 (81; 81) (n = 2)	1
ЧДР 12	(n = 0)	(n = 0)	(n = 0)	(n = 0)*	78 (78; 78) (n = 1)	1

Примечания: n – количество мышей в группе в состоянии наркоза; n = 0 – все мыши в группе пробудились. P – статистическая достоверность при сравнении выборок с помощью дисперсного анализа ANOVA.

*Статистическая достоверность при сравнении исследуемых групп с группой контроля с помощью критерия Манна – Уитни.

**Статистическая достоверность при сравнении выборок исследуемых групп с группой гетерозид-31 с помощью критерия Манна – Уитни.

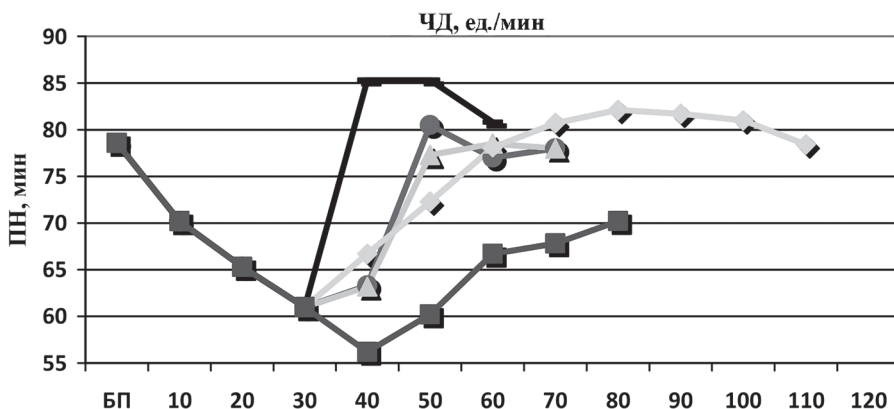
#Статистическая достоверность при сравнении выборок исследуемых групп с группой гетерозид-21 с помощью критерия Манна – Уитни.

##Статистическая достоверность при сравнении выборок исследуемых групп с группой сульфоксамфокаина с помощью критерия Манна – Уитни.

Анализ динамики ЧДД под воздействием исследуемых веществ позволяет отметить несколько фактов для интерпретации механизмов их АГ и АЛ эффектов.

Во-первых, максимальная величина ЧДД (85 ДД/мин) и скорость её достижения наблюдали в группе СКК. По скорости стимуляции ДЦ (оксигенации) на 37,3 % превышает эффект гетерозид-21, гетерозид-31 и приводит животных к более быстрому пробуждению. Во-вторых, достижение животными групп гетерозидов стартового уровня ЧДД 1 также сопровождалось их пробуждением, т. е.

и в этом случае ЧДД мышей (скорость оксигенации) коррелировала со скоростью пробуждения (рисунок).



Динамика частоты дыхания исследуемых субстанций на модели тиопенталового наркоза:
 — сульфоксамфокаин; — гетерозид-21; — гетерозид-31; — пирацетам; — тиопентал натрия

В-третьих, сопоставление показателей ЧДД 7, 8, 9 свидетельствует о том, что у мышей контрольной группы даже после полного пробуждения (84 мин 41 с) ЧДД была ниже (73,5 ДД/мин) стартового уровня (80 ДД/мин), т. е. более слабая оксигенация органов и тканей обуславливает более позднее пробуждение.

В-четвёртых, пирацетам на 30,3 % пролонгировал наркоз, на 30 мин усугублял наркозную интоксикацию ТПН, проявлял слабый антигипоксический эффект (13,2 %) (см. табл. 1, 2). При этом активность ДЦ мышей в этой группе не уступала уровню его активизации гетерозидом-21, гетерозидом-31 (ЧДД 8), СКК (ЧДД 7) и существенно превышала контроль (ЧДД 9) на момент пробуждения животных соответствующих групп. Это позволяет предположить, что в реализации АЛ и АГ эффектов существенную роль играет *способность веществ влиять на метаболизм*, деструкцию и элиминацию ксенобиотиков (за счёт усиления или супрессии ферментативной активности органов и тканей).

Таким образом, механизм АЛ и АГ эффектов исследуемых веществ зависит от причины гипоксии. При кислородной недостаточности они реализуются за счёт активизации анаэробного энергообеспечения, что снижает потребность тканей в кислороде. В аэробных условиях – через активизацию дыхательного и сосудодвигательного центров ЦНС, ускоряющих оксигенацию и циркуляцию крови. При отравлении ЦНС увеличивается значимость активизации ними метаболической деструкции и элиминации ксенобиотиков.

Полученные результаты согласуются с классическими представлениями о механизмах действия ТПН, угнетающего ЦНС в целом и ДЦ в частности [10]; аналептика СКК [4–6, 8–10]; с клинической симптоматикой и практикой применения пирацетама. Это подтверждает адекватность рекомендуемой модели исследований, позволяющей качественно и количественно оценивать влияние веществ на ДЦ ЦНС, поведенческие реакции и способность к метаболической детоксикации ксенобиотиков [4–10].

Выводы. Теоретически обосновано и экспериментально подтверждено следующее: модель тиопенталового наркоза может служить стандартом для скринингового отбора и оценки механизма действия универсальных аналептиков и антигипоксантов; производные серо- и азотсодержащих гетероциклов являются перспективными для поиска универсальных аналептиков и антигипоксантов;

аналептический эффект определяется соотношением комплекса механизмов активизации и торможения метаболических процессов в различных структурах мозга.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Щекина Е. Г. Фармакология в помощь студенту, провизору и врачу: Уч.-справ. – Х.: Титул, 2013. – 900 с.
2. Кабачна І. В., Дроговоз С. М., Кабачний В. І. и др. Детоксицирующее действие Гетерозид-321 при отравлении алкоголем // Наук. журн. Укр. вісн. психоневрології. – 2017. – Т. 25, Вып. 91, № 2. – С. 49–52.
3. Кабачна І. В., Дроговоз С. М., Кабачний В. І., Палагина Н. Ю. Цілеспрямований пошук оригінальних субстанцій з аналептичною активністю на моделі кетамінового наркозу // Фармакологія та лік. токсикологія. – 2017. – Вип. 55, № 4–5. – С. 27.
4. Кабачна І. В., Дроговоз С. М., Кабачний В. І. Патент UA 121609 на корисну модель, МПКG09B 23/00 (2017.01) / Заявка № U2017 06266 від 19.06.2017 р. / Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю на моделі кетамінового наркозу – № U2017 06212; заявл. 27.06.2017 р. № 256; опубл. 11.12.2017. – Бюл. № 23, 2017. – 13 с.
5. Кабачна І. В., Дроговоз С. М., Кабачний В. І. Патент UA 122200 на корисну модель, МПК 2017.01, G01N 33/15 (2006/01), A61D 7/00, A61B 5/11 (2006.01), A61B 5/113 (2006.01) / Заявка № U2017 07292 від 11.07.2017 р. / Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю на моделі алкогольного наркозу – № u 2017 07292; заявл. 11.07.2017 р. № 283; опубл. 26.12.2017. – Бюл. № 24, 2017. – 13 с.
6. Кабачна І. В., Дроговоз С. М., Кабачний В. І. Патент UA 121609 на корисну модель, МПК G09B 23/00 (2017.01) / Заявка № u 2018 04154 від 16.04.2018 р. / Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю на моделі тіопенталового наркозу – № u 2018 04154; заявл. 16.04.2018 р. № 9980/ЗУ/18. – 15 с.
7. Миронов А. В., Буныатян Н. Д., Васильева А. Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М.: Гриф и К., 2012. – 944 с.
1. Drogovoz S. M., Shtrygol' S. Yu., Shchekina E. G. Farmakologiya v pomoshch' studentu, provizoru i vrachu: Uch.-sprav. – H.: Titul, 2013. – 900 p.
2. Kabachna I. V., Drogovoz S. M., Kabachnij V. I. i dr. Detoksiciruyushchee dejstvie Geterozida-321 pri otravlenii alkogolem // Nauk. zhurn. Ukr. visn. psihonevrologii. – 2017. – T. 25, Vyp. 91, № 2. – P. 49–52.
3. Kabachna I. V., Drogovoz S. M., Kabachnij V. I., Palagina N. Yu. Cilespryamovaniy poshuk original'nih substancij z analeptichnoy aktivnistyu na modeli ketaminovogo narkozu // Farmakologiya ta lik. toksikologiya. – 2017. – Vyp. 55, № 4–5. – P. 27.
4. Kabachna I. V., Drogovoz S. M., Kabachnij V. I. Patent UA 121609 na korisnu model', MPKG09B 23/00 (2017.01) / Zayavka № U2017 06266 vid 19.06.2017 r. / Sposib vidboru substancij dlya cilespryamovanogo poshuku original'nih biologichno aktivnih spoluk z analeptichnoy aktivnistyu na modeli ketaminovogo narkozu – № U2017 06212; zayavl. 27.06.2017 r. № 256; opubl. 11.12.2017. – Byul. № 23, 2017. – 13 p.
5. Kabachna I. V., Drogovoz S. M., Kabachnij V. I. Patent UA 122200 na korisnu model', MPK 2017.01, G01N 33/15 (2006/01), A61D 7/00, A61B 5/11 (2006.01), A61B 5/113 (2006.01) / Zayavka № U2017 07292 vid 11.07.2017 r. / Sposib vidboru substancij dlya cilespryamovanogo poshuku original'nih biologichno aktivnih spoluk z analeptichnoy aktivnistyu na modeli alkogol'nogo narkozu – № u 2017 07292; zayavl. 11.07.2017 r. № 283; opubl. 26.12.2017. – Byul. № 24, 2017. – 13 p.
6. Kabachna I. V., Drogovoz S. M., Kabachnij V. I. Patent UA 121609 na korisnu model', MPK G09B 23/00 (2017.01) / Zayavka № u 2018 04154 vid 16.04.2018 r. / Sposib vidboru substancij dlya cilespryamovanogo poshuku original'nih biologichno aktivnih spoluk z analeptichnoy aktivnistyu na modeli tiopentalovogo narkozu – № u 2018 04154; zayavl. 16.04.2018 r. № 9980/ZU/18. – 15 p.
7. Mironov A. V., Bunyatyan N. D., Vasil'eva A. N. i dr. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv. – M.: Grif i K., 2012. – 944 p.

8. *Deacon R. M.* Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments // *Nature Protocols*. – 2006. – Vol. 1, N 2. – P. 936–946.
9. *Kabachna I. V., Plakhotna E. Yu.* Anti-hypoxic properties of Heterocide – 321 // *Materials of the VIII-National pharmacists congress, Kharkiv*, 13–16 September 2016. – P. 143.
10. *Kabachna I. V., Storozhenko O. M., Drogozov S. M., Kabachnyy V. I.* Awakening action of Heterosides on a model of thiopental anaesthesia // *Topical issues of new drugs development: April 18–20, 2018.: thes., report – Kharkiv*. – P. 261–263.
11. *Kabachna I. V., Drohovor S. M., Kabachnyy V. I., Serdiukova Yu. Yu.* The standartized model of alcohol drugs for certain screening of analeptics // *J. of Clin. Pharmacy*. – 2017. – Vol. 21, N 4. – P. 4–10.
12. *Morana H., Caponeb G. T., Knippa S. et al.* The effects of piracetam on cognitive performance in a mouse model of Down’s syndrome Timothy // *Gearhart Physiology & Behavior* 77. – 2002. – P. 403–409.
13. *Zimmers Teresa A., Sheldon Jonathan, Lubarsky David A. et al.* Lethal Injection for Execution: Chemical Asphyxiation? // *PLoS Med*. – 2007. – N 4 (4). – Режим доступа: https://www.medscape.com/viewarticle/556167_4

МЕХАНІЗМИ АНАЛЕПТИЧНОГО І АНТИГІПОКСИЧНОГО ЕФЕКТІВ ГЕТЕРОЗИДІВ ПОХІДНИХ СІРКО- ТА АЗОТВІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

І. В. Кабачна, В. І. Кабачний, С. М. Дрогзов (Харків)

З метою розширення теоретичної бази цілеспрямованого пошуку аналептиків вивчено аналептичні та антигіпоксичні властивості гетерозиду-21, гетерозиду-31 (похідних сірко- та азотвмісних гетероциклів) і встановлено механізми їх дії. Для моделювання пригнічення дихального і судинного центрів головного мозку використовували тіопентал натрію (42 мг/кг). Препаратами порівняння були комбінований аналептик сульфокамфокаїн (20 мг/кг) та антигіпоксикант пірацетам (300 мг/кг). На моделях тіопенталового наркозу і нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією отримано результати, аналіз яких дозволив якісно та кількісно оцінити пробуджувальну, антигіпоксичну активність досліджуваних речовин і класичних препаратів; їх вплив на дихальний центр мозку і поведінкові реакції тварин; теоретично обґрунтувати, експериментально підтвердити і встановити аеробні, анаеробні та детоксикаційні механізми реалізації ефектів у різних умовах; сформулювати теоретичні основи цілеспрямованого пошуку універсальних аналептиків і антигіпоксикантів та запропонувати інструментально-методологічний комплекс для їх експериментального відтворення.

Ключові слова: тіопенталовий наркоз; гіпоксія; аналептики; антигіпоксиканти; гетерозид; реанімація; детоксикація; пробуджуючий ефект; дихальний центр.

MECHANISMS OF ANALEPTIC AND ANTIGYPOXIC EFFECTS OF HETEROSIDES- DERIVATIVES OF SULFUR AND NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLES

I. V. Kabachna¹, V. I. Kabachnyy², S. M. Drohovor² (Kharkiv, Ukraine)

¹Kharkiv National University named after V. N. Karazin; ²National University of Pharmacy

In order to expand the theoretical basis of the purposeful search of analeptics, the awakening and antihypoxic properties of heteroside-21, heteroside-31 (derivatives of sulfur- and nitrogen-containing heterocycles) were studied and the mechanisms of their action were established. Sodium thiopental (42 mg/kg) was used to simulate suppression of the respiratory and vascular centers of the brain. The comparison drugs were – sulfocamphocaine (SCC) with combined analeptic action (20 mg/kg) and the antihypoxic drug piracetam (300 mg/kg). The results were obtained on the models of thiopental anesthesia and normobaric hypoxia with hypercapnia. The analysis of data allowed to count qualitatively and quantitatively the arousing and antihypoxic activity of new substances and classical drugs; their effect on the respiratory center of the brain and behavioral responses of animals; theoretically substantiate, experimentally confirm and establish aerobic, anaerobic and detoxification mechanisms of realization of effects in various conditions; to formulate the theoretical bases of purposeful search of universal analeptics and antihypoxic drugs and offer an instrumental-methodological complex for their experimental reproduction.

Key words: thiopental anesthesia; hypoxia; analeptics; antihypoxants; heteroside; resuscitation; detoxification; arousing effect; respiratory center.