

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.24—005.98.001.6—08:547.857.7

**А.Г. Овчинникова, В.В. Елиссев, И.Б. Крылова** (Казань—Санкт-Петербург). **Влияние аденозина на течение экспериментального отека легких**

В настоящей работе изучен эффект аденозина на выживаемость, гемодинамику и патолого-анатомические изменения у кроликов при отеке легких, вызванном введением адреналина. Эксперименты были проведены на 50 кроликах-самцах массой 2—3 кг, наркотизированных нембуталом (внутриженное введение в дозе 45 мг/кг).

В первой серии исследовано влияние аденозина на выживаемость, гистологические изменения в легких, величину легочного коэффициента. Отек легких вызывали внутривенным введением адреналина гидрохлорида в дозе 0,6 мг/кг через 5 минут после начала внутривенной инфузии физиологического раствора с объемной скоростью 0,05 мл/мин (контрольная группа из 6 животных) или раствора аденозина производства фирмы "Реанал" (Венгрия) в дозе 0,05 мг/кг/мин (6 животных), 0,15 мг/кг/мин (6 животных) и 0,30 мг/кг/мин (7 животных). Препараты и физиологический раствор вводили в бедренную вену. Инфузию осуществляли до момента гибели животного или на протяжении 60 минут, если животное оставалось в живых к этому сроку. Через сутки выживших животных

контрольной и подопытных групп, а также 6 интактных кроликов умерщвляли. Легкие павших и убитых животных взвешивали, фиксировали в 10% формалине. Парафиновые гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Легочный коэффициент определяли как отношение массы легкого в граммах к массе кролика в килограммах.

Во второй серии изучены изменения гемодинамики, вызванные введением адреналина на фоне инфузии физиологического раствора (группа из 6 животных) или аденозина в дозе 0,15 мг/кг/мин (7 кроликов) и 0,30 мг/кг/мин (6 кроликов). Условия опыта были такими же, как в первой серии. Внутривенное введение адреналина привело к гибели всех животных в контрольной группе первой серии в течение 15 минут после инъекции. В группе, получавшей аденозин в дозе 0,05 мг/кг/мин, все животные также погибли, а в дозах 0,15 и 0,30 мг/кг/мин выжили соответственно 2 из 6 и 6 из 7 кроликов.

При вскрытии у погибших животных были обнаружены венозное полнокровие внутренних органов, расширение полости сердца. Легкие имели плотную консистенцию и были увеличены; с поверхности разреза стекала пеннистая розовая жидкость. Легочный коэффициент у кроликов группы позитивного контроля значительно превышал показатель у интактных животных. При микроскопии легочной ткани у погибших животных выявлена картина острог альвеолярного отека. У кроликов, получавших аденозин, и у умерщвленных через

**Показатели гемодинамики у кроликов с отеком легких (M±m)**

Показатели	Время эксперимента (мин)					
	0	1	5	15	30	60
ЧСС, мин	330±2	349±19	360±21	—	—	—
	330±20	360±31	270±21	270±21	285±31	285±30
	260±10	280±10	260±10	220±10*	220±10*	225±9*
САД, мм рт. ст.	105±11	130±34	107±39	—	—	—
	105±10	189±12	146±23	78±3*	75±1*	71±6*
	109±4	154±33	102±32	75±18*	71±16*	78±14*
ОПС, (дин в сек) см <sup>-5</sup>	29943±5267	125400±68256*	133166±53290*	—	—	—
	21398±2172	142342±22150*	132558±49867*	30622±2065*	26776±1464	26326±2032
	26521±4842	102348±6455*	41059±5655	25424±1099	26924±1252	33159±1024
МОК, л в мин	0,35±0,09	0,06±0,01*	0,03±0,01*	—	—	—
	0,39±0,01	0,11±0,02*	0,11±0,05*	0,21±0,02*	0,23±0,02*	0,22±0,05*
	0,35±0,07	0,22±0,12	0,26±0,07	0,28±0,07	0,33±0,15	0,30±0,03
УО, мл	0,88±0,25	0,25±0,01*	0,08±0,01*	—	—	—
	1,20±0,11	0,31±0,06*	0,46±0,14*	0,76±0,02*	0,82±0,12	0,77±0,01*
	1,32±0,24	0,82±0,48	0,98±0,25	1,26±0,27	1,43±0,60	1,33±0,08
УИ, мл	4,46±0,38	1,29±0,25*	0,35±0,02*	—	—	—
	5,90±1,00	1,47±0,22*	0,93±0,53*	3,56±0,49	3,66±0,20	3,59±0,50
	6,85±1,75	3,73±1,80*	4,79±0,68	6,18±0,55	6,70±2,00	6,76±0,47

*Примечание.* \* Разница достоверна по отношению к исходным значениям (P < 0,05).

1-я строка из каждых трех в графах, соответствующих 0, 1, 5, 15, 30, 60-й минутам, — контроль (физ. р-р), 2-я строка — аденозин (0,15 мг/кг/мин), 3-я — аденозин (0,30 мг/кг/мин).

сутки после начала опыта легкие имели обычное строение.

Изменения гемодинамики после введения адреналина животным во второй серии заключались в значительном увеличении общего периферического сопротивления (ОПС), уменьшении минутного объема кровообращения (МОК), ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ). При инфузии аденозина в дозе 0,15 мг/кг/мин эти показатели улучшились, а при дозе 0,30 мг/кг/мин нормализовались (см. табл.). В последнем случае через 15—60 минут отмечалась умеренная брадикардия, что было связано с воздействием аденозина на синоатриальный узел и проводящую систему сердца.

Гипотензивное действие аденозина обусловлено дилатацией артериол и венул большинства органов и тканей за счет возбуждения аденозиновых рецепторов типа  $A_2$ . Следствием вазодилатирующего эффекта аденозина являются уменьшение ОПС и резистентности легочных сосудов, снижение пост- и преднагрузки на сердце, уменьшение гидратации легочной ткани. Дозы, вызывающие у кроликов положительный эффект (0,15 и 0,30 мг/кг/мин), соответствуют дозам, оказывающим гипотензивное действие на человека.

Таким образом, внутривенная инфузия аденозина кроликам с экспериментальным отеком легких увеличивает их выживаемость, способствует нормализации легочного коэффициента и показателей гемодинамики.

УДК 618.141—085.28

**А.У. Зигапшин, Р.С. Гараев, Г.А. Катамай, А.П. Зайцев, И.П. Зайцева, А.О. Визель (Казань). Влияние эфорана на сократительную активность миомерии**

Эфоран — трибутиловый эфир 2-карбоксипропилфосфоновой кислоты — является представителем малотоксичных фосфорорганических соединений. В настоящее время он проходит доклиническую апробацию как противовоспалительное и антисептическое средство гинекологического назначения. В рамках этих исследований нами было изучено влияние эфорана на сократительную активность матки подопытных животных.

Влияние эфорана оценивали в концентрациях  $10^{-5}$ — $10^{-3}$  М на сокращения, вызванные электрической стимуляцией частотой 2—64 Гц, ацетилхолином ( $10^{-7}$ — $10^{-4}$  М) и окситоцином ( $10^{-10}$ — $10^{-7}$  М). Зависимость “концентрация—сокращение” и “частота—сокращение” устанавливали параллельно на двух препаратах от одного и того же животного. После того, как это было сделано на обоих препаратах, один из них инкубировали с определенной концентрацией эфорана, а второй — оставляли в нормальном растворе Кребса и рассматривали как контроль на время. Все изменения, происходившие под действием исследуемого вещества, корректировали в соответствии с контролем на время.

При электрической стимуляции мышечных препаратов эфоран в концентрациях  $10^{-4}$  М и выше достоверно ингибировал сократительные ответы матки, тогда как в более низких концентрациях препарат не оказывал достоверного влияния на подобные сокращения.

В экспериментах на миомерии беременных крыс эфоран в концентрации  $2 \times 10^{-5}$  М достоверно

снижал сократительные ответы матки, вызванные ацетилхолином в концентрации  $10^{-5}$  М и окситоцином в концентрации  $3 \times 10^{-8}$  М. В концентрациях  $10^{-4}$  М и выше препарат угнетал сокращения матки, вызванные электрической стимуляцией любой частоты и всеми концентрациями агонистов.

Таким образом, результаты экспериментов показали, что в опытах на изолированных отрезках матки крыс эфоран проявлял концентрационно-зависимое угнетающее влияние на сократительные ответы, вызванные электрической стимуляцией и двумя агонистами — окситоцином и ацетилхолином. Поскольку электрическая стимуляция, ацетилхолин и окситоцин имеют совершенно различный механизм запуска сокращений матки, а эфоран оказывал угнетающее влияние на все эти ответы в равной степени, можно предположить, что действие изучаемого соединения на сократительную функцию матки является неспецифическим. В последующих экспериментах следует оценить значимость выявленного эффекта для практического использования препарата.

*Исследование частично поддерживалось грантами РФФИ № 99-04-49075 и 99-15-96062.*

УДК 615.224:615.451.13/014.2

**С.А. Сидуллина, Н.П. Деметьева (Казань—Москва). Исследование местнораздражающего действия суппозитория с габутамином**

В практике противосудорожной терапии используется значительный арсенал лекарственных средств. В последние годы установлено, что азотсодержащие производные трихлорметилпропановой кислоты являются в основном малотоксичными соединениями с выраженным противосудорожным и противотреморным действиями. Среди них можно выделить новое оригинальное биологически активное вещество габутамин — 1,3-дихлор-2-хлорметиламинопропана гидрохлорид, полученный в Казанском научно-исследовательском институте химических продуктов. Исходя из фармакологического эффекта габутамина, изученного на кафедре фармакологии КГМУ, и возможности его применения во всех возрастных группах предложена рациональная лекарственная форма — ректальные суппозитории.

В результате научных разработок кафедры фармацевтической химии с курсами токсикологической и аналитической химии КГМУ при консультативной помощи НИИ фармации в проекте ВФС на суппозитории с габутамином приведен следующий состав на один суппозиторий: габутамин — 0,4 г, основа для суппозитория — достаточное количество для получения суппозитория массой 2,14—2,36 г. Состав основы: жир кондитерский для шоколадных изделий (ГОСТ 28414-89) — 63%, масло какао (ГФХ, ст. 474) — 30%, парафин (ТУ 6-09-3637-74) — 7%.

Нами изучено местнораздражающее действие новых оригинальных суппозитория с габутамином, приготовленных на заводской жировой основе, на слизистую оболочку стенки прямой кишки. Эксперименты проведены на трех группах животных (кролики массой около 2 кг). 1-й группе животных вводили ежедневно (3—4 раза в день) в течение 14 дней суппозитории с габутамином из расчета 72 мг/кг. 2-й группе — суппозитории плацебо, изготовленные на заводской жировой