

УДК 616.717.61.004.17.616-003

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF19155-63>

Оценка активности антигипоксантов с изотиомочевинной структурой в модели гиперкапнической гипоксии с отключением работы полушарий мозга

© В.В. Марышева*, В.В. Михеев, П.Д. Шабанов

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

Цель. Исследовать влияние амтизола, 2-аминобензотиазола (2-АБТ) и 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индола (ВМ-606) на устойчивость самцов беспородных мышей к острой гипоксии с гиперкапнией в условиях изолированного функционирования одного из полушарий, а также обеих гемисфер головного мозга.

Методы. Использовали модель острой гипоксии с гиперкапнией («баночная» гипоксия) у мышей одной массы, определяли время жизни всех животных. Временное выключение коры одного из полушарий или обеих гемисфер достигали путем эпидуральной аппликации фильтровальной бумаги, смоченной 25 % раствором хлорида калия, создавая распространяющуюся депрессию по Leao. В качестве фармакологических анализаторов использовали амтизол, 2-аминобензотиазол (2-АБТ) и 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол (ВМ-606) в эквимольных дозах 25, 32,5 и 50 мг/кг соответственно, соединения вводили внутривенно за 30 мин до гипоксического эпизода.

Результаты. Показано, что в отличие от амтизола 2-АБТ и ВМ-606 увеличивают время жизни опытных животных при отключении любого полушария. Применение препаратов при отключении обеих гемисфер выявило, что амтизол имеет примерно равное действие на мозг и остальной организм, у 2-АБТ антигипоксическая активность на 1/3 связана с мозгом, у ВМ-606 — исключительно с мозгом.

Заключение. Используемая в данной работе экспериментальная модель позволяет достаточно легко оценить действие либо одного препарата или сравнить несколько лекарственных препаратов, их роль в работе полушарий мозга, на какую часть выборки – высокоустойчивых или низкоустойчивых к гипоксии – они оказывают наибольшее воздействие.

Ключевые слова: антигипоксанты с изотиомочевинной группировкой; амтизол; 2-аминобензотиазол; 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол; гипоксия с гиперкапнией; отключение работы одного из полушарий и обеих гемисфер.

Как цитировать:

Марышева В.В., Михеев В.В., Шабанов П.Д. Оценка активности антигипоксантов с изотиомочевинной структурой в модели гиперкапнической гипоксии с отключением работы полушарий мозга // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 1. С. 55–63. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF19155-63>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF19155-63>

Evaluation of the activity of antihypoxants with an isothiourea structure in a model of hypercapnic hypoxia with a shutdown of the cerebral hemispheres

© Vera V. Marysheva*, Vladimir V. Mikheev, Petr D. Shabanov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

PURPOSE: To study the effect of amtizol, 2-aminobenzthiazole (2-ABT) and 2-amino-4-acetylthiazolo[5,4-*b*]indole (BM-606) on the resistance of male outbred mice to acute hypoxia with hypercapnia under conditions of isolated functioning of one from the hemispheres, as well as both hemispheres of the brain.

METHODS: A model of acute hypoxia with hypercapnia ("canned" hypoxia) was used in mice of the same mass, the lifespan of all animals was determined. Temporary shutdown of the cortex of one of the hemispheres or both hemispheres was achieved by epidural application of filter paper moistened with 25% potassium chloride solution, creating a spreading depression according to Leao. Amtizol, 2-aminobenzthiazole (2-ABT) and 2-amino-4-acetylthiazolo[5,4-*b*]indole (BM-606) at equimolar doses of 25, 32.5, and 50 mg/kg, respectively were used as pharmacological analyzers, the compounds were injected intraperitoneally 30 min before the hypoxic episode.

RESULTS: It was shown that, in contrast to amtizol, 2-ABT and VM-606 increase the life time of experimental animals when any hemisphere is turned off. The use of drugs when both hemispheres were turned off revealed that amtizol has approximately equal effect on the brain and the rest of the body, in 2-ABT antihypoxic activity is 1/3 associated with the brain, in VM-606 exclusively with the brain.

CONCLUSION: The experimental model used in this work makes it possible to quite easily evaluate the effect of either one drug or compare several drugs, their role in the functioning of the cerebral hemispheres, on which part of the sample – highly resistant or low resistant to hypoxia – they have the greatest effect.

Keywords: antihypoxants with an isothiourea group; amtizol; 2-aminobenzthiazole; 2-amino-4-acetylthiazolo[5,4-*b*]indole; hypoxia with hypercapnia; shutdown of one of the hemispheres and both hemispheres.

To cite this article:

Marysheva VV, Mikheev VV, Shabanov PD. Evaluation of the activity of antihypoxants with an isothiourea structure in a model of hypercapnic hypoxia with a shutdown of the cerebral hemispheres. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(1):55–63. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF19155-63>

Received: 11.01.2021

Accepted: 17.02.2021

Published: 25.03.2021

ВВЕДЕНИЕ

Изучение активности антигипоксантов, в том числе их защитного действия на мозг и отдельные его полушария, представляется чрезвычайно интересным и познавательным.

Ранее было исследовано влияние односторонней корковой распространяющейся депрессии на устойчивость самцов беспородных мышей к острой гипоксии с гиперкапнией [9]. Показано, что при активном правом полушарии продолжительность жизни животных была достоверно выше по сравнению с интактными, но не ложнооперированными (контрольными) особями. При активном левом полушарии были обнаружены достоверные различия по сравнению не только с интактными, но и контрольными животными. Таким образом, было выявлено левостороннее доминирование устойчивости мышей к гипоксии с гиперкапнией.

Для поддержания функционирования организма в условиях гипоксии применяют специальные средства — антигипоксанты. Один из лучших отечественных препаратов, защищающих от вредных гипоксических последствий, — амтизол [8]. Амтизол — препарат метаболического типа действия, как и большинство антигипоксантов [3], разработан в Военно-медицинской академии. Дальнейшие изыскания там же новых препаратов антигипоксической направленности привели к получению группы соединений тиазолоиндольного ряда, содержащих в своем строении изотиомочевинную группировку [7] и превосходящих по активности амтизол, например ВМ-606 [6]. Ранее было показано, что 2-аминобензотиазол, содержащий в своей структуре идентичный ВМ-606 и амтизолу фрагмент, также обладает антигипоксической активностью [5], причем превосходящей аналоги. Поэтому для исследования механизмов влияния гиперкапнической гипоксии на мозг мы выбрали 3 препарата моно-, би- и трициклической структуры, имеющие одинаковые фармакофорные фрагменты изотиомочевины в своем строении и обладающие высокой антигипоксической активностью. Структурные формулы соединений приведены на рис. 1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 476 половозрелых самцах беспородных мышей. Гипоксию с гиперкапнией моделировали в стеклянных банках объемом 200 мл с герметичными крышками [12]. После завинчивания крышки банки переворачивали вверх дном и, чтобы избежать подсоса воздуха, опускали в кювету с водой. Регистрировали продолжительность жизни животных.

В опытах использовали следующие группы животных: интактные — 1-я группа, ложнооперированные (контрольные) — 2-я группа, мыши с выключением левого полушария — 3-я группа, с выключением правого полушария — 4-я группа; далее повторяют тот же набор с добавлением амтизола, 2-аминобензотиазола и ВМ-606. Препараты вводили внутривентриально в эквивалентных дозах 25, 32,5 и 50 мг/кг соответственно за 30 мин до гипоксического эпизода. В каждой группе было от 19 до 40 мышей.

Эксперименты выполняли сериями по 16–20 животных. В каждой серии все группы животных были представлены в равной степени. Все опыты выполнены в один и тот же период времени с 13.00 до 15.00, так как имеются указания на суточные колебания устойчивости к гипоксии белых крыс и мышей [1]. Временное выключение коры одного из полушарий или обеих гемисфер достигали путем эпидуральной аппликации фильтровальной бумажки, смоченной 25 % раствором хлорида калия [2, 9]. Для этого за 2 сут до эксперимента у животных под эфирным наркозом над одной или обеих гемисфер в кости черепа высверливали по отверстию диаметром около 1 мм. Аппликацию производили за 15 мин до тестирования. У ложнооперированных мышей, контрольных, проделывали все те же подготовительные операции, но без трепанации черепа и аппликации. Полученные данные подвергали компьютерной обработке с использованием стандартного статпакета GraphPad PRISM.

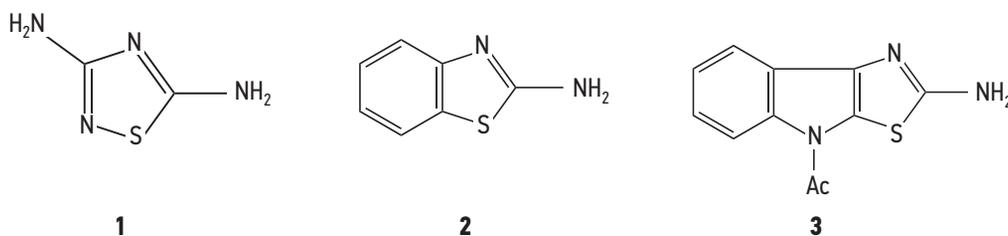


Рис. 1. Структурные формулы соединений: 1 — амтизол; 2 — 2-аминобензотиазол (препарат 2-АБТ); 3 — 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-*b*]индол (препарат ВМ-606)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты экспериментальных исследований приведены в табл. 1.

Проведено сравнение влияния препаратов на различные экспериментальные группы животных по отношению к результатам, полученным с интактными группами соответственно (табл. 2).

Препараты увеличивают продолжительность жизни мышей при гиперкапнической гипоксии: амтизол в 1,46, VM-606 в 1,7, 2-АБТ в 2,65 раза. Ложная операция под воздействием препаратов скрадывает эффект преколонии, существующий у интактных особей; оперативное вмешательство в разной степени уменьшает воздействие препаратов: VM-606 на 3,1 %, амтизола на 10,7 %, 2-АБТ на 20,0 %. Во всех группах

исследованных препаратов при ложной операции более восприимчивыми к ее воздействию были высокоустойчивые (ВУ) особи.

Активация правого полушария для амтизола увеличивает силу воздействия на 12,7 %, для VM-606 и 2-АБТ уменьшает соответственно на 17,3 и 22,5 %. У всех препаратов при этой операции более восприимчивыми были ВУ-особи.

Активация левого полушария уменьшает силу воздействия для VM-606 и 2-АБТ соответственно на 24,5 и 31,3 %. Амтизол не оказал влияния при этой операции, отличий от интактной группы не было. У VM-606 более восприимчивыми при данной операции были низкоустойчивые (НУ) особи, а у 2-АБТ — ВУ-особи.

В табл. 3 приведены данные по продолжительности жизни по группам препаратов в отношении к группам плацебо соответственно.

Таблица 1. Влияние односторонней корковой распространяющейся депрессии на продолжительность жизни мышей в условиях гипоксии с гиперкапнией до и после применения препаратов

Опыт	Группа	Неоперированные животные	Ложнооперированные (контроль)	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие
Без препарата	Вся выборка	18,2 ± 0,57 (n = 51)	19,6 ± 0,84 (n = 20)	23,0 ± 1,05^{ИП} (n = 22)	28,2 ± 2,49 ^{ИКП} (n = 21)
	Низкоустойчивые	14,1 ± 0,31 (n = 17)	16,7 ± 0,55 ^{ИПП} (n = 10)	19,0 ± 0,54^{ИКП} (n = 10)	20,8 ± 0,93 ^{ИКП} (n = 10)
	Высокоустойчивые	22,8 ± 0,71 (n = 17)	22,6 ± 0,83 ^Л (n = 10)	27,1 ± 1,27^Л (n = 10)	35,7 ± 3,96 ^{ИКП} (n = 10)
Плацебо	Вся выборка	22,2 ± 0,55 (n = 55)	23,3 ± 1,47 (n = 20)	27,2 ± 1,58 ^И (n = 20)	25,6 ± 1,55 (n = 20)
	Низкоустойчивые	17,7 ± 0,35 (n = 18)	18,1 ± 0,54 (n = 10)	21,7 ± 0,63 ^{ИК} (n = 10)	20,8 ± 0,65 ^{ИК} (n = 10)
	Высокоустойчивые	26,8 ± 0,61 (n = 18)	28,5 ± 1,72 (n = 10)	32,8 ± 1,83 ^И (n = 10)	30,5 ± 2,10 (n = 10)
Амтизол	Вся выборка	27,2 ± 1,15 (n = 24)	25,2 ± 1,78 ^П (n = 19)	37,9 ± 4,30 ^{ИКП} (n = 19)	28,3 ± 1,72^П (n = 19)
	Низкоустойчивые	22,9 ± 0,59 (n = 11)	19,8 ± 0,70 ^{ИПП} (n = 9)	26,6 ± 1,14 ^{ИКП} (n = 9)	22,2 ± 0,56^{КП} (n = 9)
	Высокоустойчивые	31,6 ± 1,58 (n = 11)	30,8 ± 2,64 (n = 9)	49,7 ± 7,26 ^{ИКП} (n = 9)	34,8 ± 1,88^П (n = 9)
VM-606	Вся выборка	31,7 ± 2,17 (n = 24)	32,2 ± 1,67 (n = 24)	32,7 ± 1,62 (n = 25)	34,6 ± 1,83 (n = 25)
	Низкоустойчивые	24,2 ± 0,72 (n = 12)	25,9 ± 0,92 (n = 12)	26,3 ± 0,65 (n = 12)	26,9 ± 1,36 (n = 12)
	Высокоустойчивые	39,2 ± 2,98 (n = 12)	38,4 ± 1,92 (n = 12)	39,2 ± 1,98 (n = 12)	42,2 ± 1,65 (n = 12)
2-АБТ	Вся выборка	48,2 ± 2,52 (n = 23)	41,5 ± 2,97 (n = 25)	47,2 ± 2,94 (n = 25)	51,3 ± 3,73 (n = 25)
	Низкоустойчивые	38,4 ± 1,35 ^К (n = 11)	29,5 ± 1,59 ^{ИПП} (n = 12)	36,4 ± 1,90 ^К (n = 12)	35,1 ± 1,99 ^К (n = 12)
	Высокоустойчивые	57,2 ± 2,75 (n = 12)	54,0 ± 3,19 ^Л (n = 12)	58,3 ± 3,71 (n = 12)	67,5 ± 3,43 ^К (n = 12)

Примечание. Данные представлены в минутах. Буквами указаны достоверные различия с $p < 0,01$ по сравнению: И — с интактными, К — контрольными мышами; П — с животными с активным правым и Л — активным левым полушарием. Жирным шрифтом обозначено доминирующее полушарие.

Таблица 2. Влияние препаратов на продолжительность жизни по отношению к интактным животным по всем группам соответственно, %

Группа	Неоперированные животные	Ложнооперированные (контроль)	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие
Амтизол				
Вся выборка	146,2*	128,1*	164,8*	100,3
Низкоустойчивые	150,3*	120,4*	141,7*	105,1
Высокоустойчивые	143,1*	136,3*	186,1*	97,5
ВМ-606				
Вся выборка	169,5*	164,8*	139,6*	128,0*
Низкоустойчивые	154,1*	150,9*	138,0*	140,8*
Высокоустойчивые	178,2*	174,3*	143,4*	120,2*
2-АБТ				
Вся выборка	264,8*	211,7*	205,2*	181,9*
Низкоустойчивые	272,3*	176,6*	191,6*	168,8*
Высокоустойчивые	250,9*	238,9*	215,1*	189,1*

* Различия достоверны с $p < 0,01$.**Таблица 3.** Влияние препаратов на продолжительность жизни опытных животных по отношению к плацебо, %

Группа	Неоперированные животные	Ложнооперированные (контроль)	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие
Амтизол				
Вся выборка	122,5	108,2	139,3	110,5
Низкоустойчивые	129,4	109,4	122,6	106,7
Высокоустойчивые	117,9	108,1	151,5	114,1
ВМ-606				
Вся выборка	142,8	138,2	120,2	135,2
Низкоустойчивые	136,7	143,1	121,2	138,4
Высокоустойчивые	146,2	134,7	119,5	129,3
2-АБТ				
Вся выборка	217,1	178,1	173,5	200,4
Низкоустойчивые	216,9	163,0	167,7	168,8
Высокоустойчивые	213,4	189,5	177,7	221,3

При сравнении действия групп препаратов с плацебо, который является контролем в наших исследованиях, выявили следующие закономерности. Препараты увеличивают продолжительность жизни мышей при гиперкапнической гипоксии по отношению к плацебо: амтизол в 1,22, ВМ-606 в 1,43, 2-АБТ в 2,17 раза. Во всех группах исследования манипуляций (по общей выборке) приводили к уменьшению действия препаратов, за исключением группы амтизола при активации правого полушария.

Ложная операция во всех исследуемых группах препаратов в разной степени уменьшила их воздействие: у амтизола на 14,3 %, у ВМ-606 на 4,6 %, у 2-АБТ на 39 %. В группах амтизола НУ- и ВУ-мыши отреагировали практически одинаково на операцию, в группе ВМ-606

на манипуляцию более положительно отозвались НУ-мыши, в группе 2-АБТ — ВУ-мыши.

Активация правого полушария в группе амтизола увеличивает продолжительность жизни опытных животных на 16,8 %, причем для ВУ особей это увеличение по отношению к неоперированным составило 33,6 %. В группе ВМ-606 НУ- и ВУ-особи отреагировали на активацию правого полушария практически идентично с потерей активности препарата на 22,6 %. Данная манипуляция в группе 2-АБТ тоже привела к потере активности на 43,6 %, колебания значений между НУ- и ВУ-особями были небольшими и составили 10 %.

Активация левого полушария уменьшает действие амтизола на 12 %, а особенно НУ-особей. Для группы ВМ-606 эта манипуляция понижает активность препарата

на 22,6 %, причем ВУ- и НУ-мышы отреагировали на воздействие с небольшим разрывом в 9,1 %. Активация левого полушария в группе 2-АБТ приводит к меньшим потерям, чем активация правого, всего на 16,7 %, однако результаты для НУ- и ВУ-подгрупп разительно отличались, разрыв составил 52,5 %: НУ-особи «просели» относительно средних значений на 31,6 %, а ВУ — превысили уровень практически на 20 %. Препарат 2-АБТ в данном исследовании наивысший результат по антигипоксической защите проявил в группе ВУ-мышей при активации левого полушария.

В табл. 4 представлены данные, в которых мы рассматриваем как изменялась продолжительность жизни в опытных группах животных по каждому препарату по отношению к соответствующей группе неоперированных особей.

По данным табл. 4 эффект преколонизирования при ложной операции возник только в группе ВМ-606 у НУ-особей. В группе 2-АБТ ложная операция уменьшает

продолжительность жизни на 13,9 %, в группе амтизола на 7,4 %. Активация правого полушария резко увеличивает продолжительность жизни в группе амтизола — на 39,3 %, в группах ВМ-606 и 2-АБТ незначительные колебания — на 3,2 и на 2,1 % соответственно. Активация левого полушария незначительно увеличивает продолжительность жизни во всех исследованных группах: амтизол на 4 %, ВМ-606 на 9,1 %, 2-АБТ на 6,4 %. Оперативные вмешательства в группах амтизола и 2-АБТ нашли положительный отклик у ВУ-особей, тогда как в группе ВМ-606 на препарат больше реагировали НУ-мышы. Причем наибольшее увеличение активности проявил амтизол при активации правого полушария в подгруппе ВУ-особей — превышение продолжительности жизни неоперированных животных на 57,3 %.

Логически вытекающим из изложенного выше было исследование активности изучаемых антигипоксантов при отключении обоих гемисфер. Полученные результаты приведены в табл. 5 и 6.

Таблица 4. Изменение продолжительности жизни мышей в различных экспериментальных группах по препаратам, %

Группа	Неоперированные животные	Ложнооперированные (контроль)	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие
Амтизол				
Вся выборка	100	92,6	139,3	104,0
Низкоустойчивые	100	86,5	116,2	96,9
Высокоустойчивые	100	97,5	157,3	110,1
ВМ-606				
Вся выборка	100	101,6	103,2	109,1
Низкоустойчивые	100	107,0	108,7	111,2
Высокоустойчивые	100	98,0	100,0	107,7
2-АБТ				
Вся выборка	100	86,1	97,9	106,4
Низкоустойчивые	100	76,8	94,5	91,4
Высокоустойчивые	100	94,4	101,9	118,0

Таблица 5. Влияние односторонней и двусторонней корковой распространяющейся депрессии на продолжительность жизни мышей в условиях гипоксии с гиперкапнией до и после применения препаратов

Неоперированные животные	Ложнооперированные (контроль)	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие	Оба полушария инактивированы
Без препарата				
18,2 ± 0,57	19,6 ± 0,84 ^Л	23,0 ± 1,05 ^{НЛО}	28,2 ± 2,49 ^{НКП}	29,4 ± 2,27 ^{НКП}
Амтизол				
27,2 ± 1,15	25,2 ± 1,78 ^{ПО}	37,9 ± 4,30 ^{НКП}	28,3 ± 1,72 ^П	35,1 ± 2,12 ^Л
ВМ-606				
31,7 ± 2,17	32,2 ± 1,67	32,7 ± 1,62	34,6 ± 1,83	29,3 ± 1,19
2-АБТ				
47,3 ± 2,22	40,5 ± 2,50	47,2 ± 2,94	51,3 ± 3,73	43,9 ± 3,23

Примечание. Данные представлены в минутах. Буквами указаны достоверные различия с $p < 0,01$ по сравнению: Н — с неоперированными, К — контрольными мышами; П — с животными с активным правым и Л — активным левым полушарием. Жирным шрифтом обозначено доминирующее полушарие.

Таблица 6. Изменение продолжительности жизни мышей (%) в различных экспериментальных условиях под воздействием препаратов по отношению к соответствующей группе животных без препарата

Неоперированные животные	Ложнооперированные (контроль)	Активно правое полушарие	Активно левое полушарие	Оба полушария инактивированы
		Амтизол		
146,2*	128,1*	164,8*	100,3	119,4
		ВМ-606		
169,5*	164,8*	139,6*	128,0*	100,0
		2-АБТ		
257,1*	202,5*	205,2*	181,9*	149,3*

* Различия достоверны с $p < 0,01$.

Необходимо обратить внимание на два значения в табл. 6, равные 100 %. То есть амтизол при активном левом полушарии и ВМ-606 при выключении коры обеих гемисфер полностью (!) теряют свое антигипоксическое действие, которое было достаточно выраженным у животных без операции.

Сравнение значений в первой (животные с интактным мозгом) и последней (полностью функционально декортицированные особи) колонках позволяет предположить, что:

1) амтизол имеет примерно равное антигипоксическое действие как в мозге, так и в организме (точнее 58 % — мозг, 42 % — остальной организм);

2) антигипоксическая активность 2-АБТ на 2/3 связана с мозгом и только на 1/3 с остальным организмом (69 против 31 %);

3) антигипоксическое действие ВМ-606 связано исключительно с мозгом.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В целом препарат 2-АБТ действовал сильнее амтизола и ВМ-606. Это объясняется частично тем, что, хотя препараты тестировались в эквимольных дозах, ЛД₅₀ у 2-АБТ самое низкое из всех соединений — 112,5 мг/кг и его доза составляет примерно 1/3 ЛД₅₀ (табл. 7).

Возможно, если использовать 2-АБТ в меньших дозах, то и эффект будет меньше. Однако для сравнения действия однотипных группировок в данной работе рассматривались эквимольные дозы. По литературным данным это соединение обладает гипогликемическим действием [4]. Несомненно, что оно, будучи высокоактивным

антигипоксантом, обладает еще рядом фармакологических действий.

Все исследованные препараты имеют гетероциклическую структуру (рис. 1), поэтому, несмотря на различие физико-химических свойств, легко проникают через гематоэнцефалический барьер в мозг.

Для 2-АБТ и ВМ-606 наибольшие значения антигипоксической активности характерны при активном левом полушарии, а для амтизола — при активном правом полушарии, поэтому амтизол выгодно применять при ишемических отключениях левых полушарий, а ВМ-606 и 2-АБТ при отключениях любых полушарий, но лучшие результаты получены при отключении правых гемисфер (рис. 2).

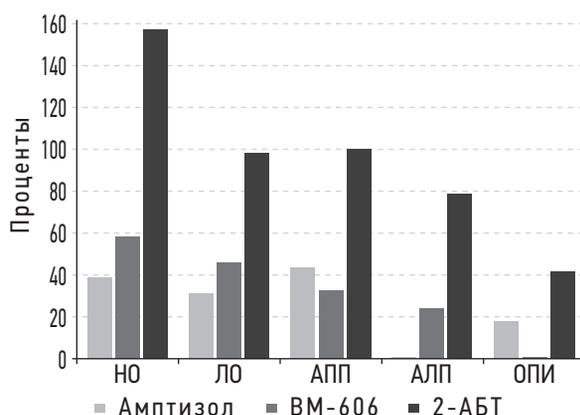


Рис. 2. Изменение продолжительности жизни мышей в различных экспериментальных условиях при воздействии соединений по отношению к соответствующей группе животных без препарата. НО — неоперированные группы, ЛО — ложнооперированные группы, АПП — группы с активным правым полушарием, АЛП — группы с активным левым полушарием, ОПИ — группы с инактивацией обоих полушарий мозга

Таблица 7. ЛД₅₀ соединений, рабочие дозы, водорастворимость

Препарат	ЛД ₅₀ , мг/кг	Рабочая доза	Растворимость в воде
Амтизол	337	0,07 ЛД ₅₀	+
ВМ-606	1420	0,035 ЛД ₅₀	-
2-АБТ	112,5	0,289 ЛД ₅₀	+

Ранее было показано аналогичное неравномерное воздействие амтизола на полушария мозга по биохимическим показателям [13], наше исследование полностью подтвердило их результат. Однако предложенная в данной статье методика исследования менее трудоемка и менее затратна.

Для амтизола и 2-АБТ при отключении полушарий наиболее восприимчивыми были ВУ-мышцы, для ВМ-606 — НУ, у неоперированных животных — наоборот (табл. 3). Таким образом, препарат ВМ-606 должен лучше помогать ослабленной категории пациентов при инсультах.

На основании проведенных экспериментов можно обосновать выбор оптимального препарата — это ВМ-606. Тиазолоиндолное производное обладает самой большой терапевтической шириной действия, лучше и более равномерно потенцирует работу изолированных полушарий мозга (в противовес амтизолу), поскольку его антигипоксическое действие в этой модели связано исключительно с мозгом (табл. 6).

Препарат 2-АБТ при отключении полушарий (табл. 3) значительно теряет в антигипоксической активности, особенно у НУ-части особей. Если уменьшить рабочую дозу препарата в 4–5 раз, привести в соответствие с другими препаратами по ЛД₅₀, то, вероятнее всего, активность также значительно уменьшится.

Ранее мы провели сравнительные исследования [5] всех трех рассматриваемых препаратов на четырех экспериментальных моделях гипоксии, и в итоге более активным и перспективным был выбран ВМ-606. ВМ-606 отлично работает в моделях гипобарической, гистотоксической и гемической гипоксий, хотя там реализуются другие механизмы действия. Препарат обладает гепатопротекторной и актопротекторной активностью, высоким профилактическим противоэдематозным действием при затравке фосгеном [6]. В работе [11] показано психоседативное, стресс-протективное и потенцирующее снотворный эффект гексенала действие ВМ-606. Это позволяет говорить о влиянии препарата на центральную нервную систему, что вполне коррелирует с результатами, полученными в настоящем исследовании.

Использованная в данной работе экспериментальная модель позволяет достаточно легко оценить действие либо одного препарата, либо сравнить несколько лекарственных препаратов, их роль в работе полушарий мозга, на какую часть выборки — ВУ или НУ — они оказывают наибольшее воздействие. Достаточно универсальное антигипоксическое действие в данной модели оказывают соединения ВМ-606 и амтизол.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алликметс Л.Х., Оттер М.Я., Ээпик Т.Э. Суточные и сезонные колебания резистентности интактных белых мышей и крыс в трех моделях гипоксии / Тез. докл. Всес. конф., посв. 50-летию Института физиологии им. И.С. Бериташвили. Тбилиси: Мецниереба; 1986. С. 18–19.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа; 1991. 400 с.
3. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Антигипоксанты при черепно-мозговой травме. СПб.: Элби-СПб; 2006. 384 с.
4. Кочина О.Ф., Зубкова И.В., Черных В.П., Коноваленко С.Н. Синтез, реакционная способность и биологическая активность производных 2-аминобензтиазола. Харьков: Изд-во НФАУ; 2000. 165 с.
5. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Исследование антигипоксических свойств в гомологическом ряду 2-аминотиазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68, № 1. С. 67–70.
6. Марышева В.В. Разработка и изучение биологической активности новых антигипоксантов в рядах конденсированных индолов. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб.: 2006. 51 с.
7. Марышева В.В. Антигипоксанты аминотиолового ряда // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007. Т. 5, № 1. С. 17–27.
8. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / под ред. Л.Д. Лукьянова. М.; 1990. 8 с.
9. Михеев В.В. Фармакологическая асимметрия мозга. СПб.: Элби-СПб; 2007. 384 с.
10. Михеев В.В., Марышева В.В., Богомолов Б.Н., Жукова-Уильямс Л.В. Влияние аминотиоловых антигипоксантов на межполушарную асимметрию головного мозга // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012. Т. 10, № 1. С. 51–53. DOI: 10.17816/RCF10151-53
11. Новиков В.Е., Дикманов В.В., Марышева В.В. Влияние нового производного триазиноиндола на функциональное состояние ЦНС животных в условиях нормоксии и гипоксии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75, № 9. С. 7–10. DOI: 10.30906/0869-2092-2012-75-9-7-10
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В.П. Фисенко. М.: 2000. С. 153–158.
13. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. 1998. № 2. С. 50–55.

REFERENCES

1. Allikmets LH, Otter MYa, Eepik TE. *Sutochnye I sezonnye kolebaniya peizistentnosti inbrendnykh belykh myshei I kryz v trekh modelyakh gipoksii*. Tezisy Vsecouyznoi konferentsii posvyaschennoi 50-letiyu Instituta fiziologii imeni IS Beritashvili. Tbilisi: Metsniereba; 1986. P. 18–19 (In Russ.)
2. Byresh Ya, Bureshova O, Huston DP. *Metodiki I ersperimenty po izucheniyu mozga I povedeniya*. Moscow: Vysshaya shkola; 1991. 400 p. (In Russ.)
3. Zarubina IV., Shabanov PD. *Antigipoksanty pri cherepno-mozgovo-i travme*. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2006: 384 p. (In Russ.)
4. Kochinova OF, Zubkova IV, Chernykh VP. *Sintez, reaktsionnaya sposobnost' I biologicheskaya aktivnost' proizvodnykh 2-aminobenzotiazola*. Khar'kov: Izdatel'stvo NFAU; 2000. 165 p. (In Russ.)
5. Marysheva VV, Shabanov PD. Antihypoxant activity in a series of 2-aminothiazole homologs. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2005;68(1):67–70. (In Russ.)
6. Marysheva VV. *Razrabotka I izucheniye biologicheskoi aktivnosti novykh antigipoksantov v ryadakh kondensirovannykh indolov* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2006. 51 p. (In Russ.)
7. Marysheva VV. Antigipoksanty aminotiolovogo ryada. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2007;5(1):17–27. (In Russ.)
8. *Metodicheskie rekomendatsii po eksperimental'nomu izucheniyu preparatov, predlagaemykh dlya klinicheskogo izucheniya v kachestve antigipoksicheskikh sredstv*. LD. Lukyanova ed. Moscow; 1990. 8 p. (In Russ.)
9. Mikheev VV, Shabanov PD. *Farmakologicheskaya asimetriya mozga*. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2007. 384 p. (In Russ.)
10. Mikheev VV, Marysheva VV, Bogomolov BN, Zhukova-Williams LV. Effect of aminothiols antihypoxants on interhemispheric asymmetry of the brain. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;10(1):51–53 (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF10151-53
11. Novikov VE, Dikmanov VV, Marysheva VV. Effect of a new triazinoindole derivative on the functional state of CNS in animals under normoxia and hypoxia conditions. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(9):7–10. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2012-75-9-7-10
12. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh sredstv*. Fisenko VP, ed. Moscow; 2000. P. 153–158. (In Russ.)
13. Smirnov AV, Krivoruchko BI. Antigipoksanty v neotlozhnoi meditsine. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1998;2:50–55. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Вера Васильевна Марышева**, д-р биол. наук, доцент;
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6;
тел. +7(812)542-4397; e-mail: vvmarysheva@yandex.ru

Владимир Владимирович Михеев, д-р биол. наук;
e-mail: vvmiheev@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Vera V. Marysheva**, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Assistant Professor;
address: 6 Acad. Lebedev str., Saint Petersburg, 194044, Russia;
phone: +7(812)542-4397; e-mail: vvmarysheva@yandex.ru

Vladimir V. Mikheev, Dr. Sci. (Biol.); e-mail: vvmiheev@mail.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru