



УКРАЇНА

(19) UA (11) 33865 (13) A

(51) 6 C07C103/50, A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ДИКАЛІЄВА СІЛЬ N-СУКЦИН-DL-ТРИПТОФАНУ, ЩО МАЄ АНТИАНГІНАЛЬНУ ТА АНТИГІПОКСАНТНУ ДІЮ

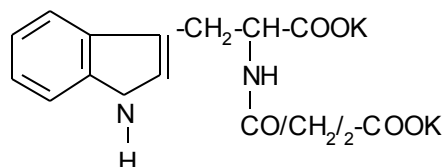
(21) 99042249

(22) 09.07.1999

(24) 15.02.2001

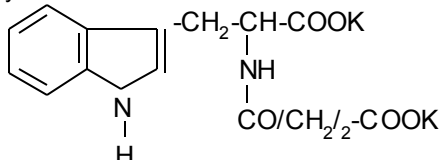
(33) UA

(46) 15.02.2001, Бюл. № 1, 2001 р.

(72) Чекман Іван Сергійович, Гриневич Олександр
Йосипович, Горчакова Надія Олександрівна, Ніже-
нківська Ірина Володимирівна, Ткаченко Олек-
сандр Петрович(73) Національний медичний університет ім.
О.О. Богомольця(57) Дикалієва сіль N-сукцин-dL-триптофану фор-
мули

що має антиангінальну та антигіпоксантну дію.

Винахід належить до нової хімічної сполуки, а саме, дикалієвої солі N-сукцин-dL-триптофану, що має антиангінальні та антигіпоксантні властивості, формули



Задача винаходу - пошук нових сполук, що мають покращені антиангінальні та антигіпоксантні властивості.

Дикалієва сіль N-сукцин-dL-триптофану (далі в тексті - сполука) представляє собою кремовий, гігроскопічний порошок, добре розчинний в воді та метиловому спирті, погано в етиловому спирті та практично не розчинний у хлороформі. Має слабкий характерний запах.

Експериментальне вивчення проводили відповідно до програм доклінічної оцінки антиангінальних та антигіпоксантних властивостей сполук [1, 2].

Дослідження виконані на 114 щурах лінії Вістар, 12 кішках і 11 собаках обох статей вагою 0,20-0,30, 2,7-4,0 та 10,0-22,0 кг відповідно.

Функціональний стан вогнища ішемії (ФСВІ) міокарда досліджували в експериментах на собаках, моделюючи ішемію перетисненням (на 2 хв) передньої низхідної вітки лівої коронарної артерії в середній третині та кішках при ОКА протягом 5 хвилин. Антиангінальну активність оцінювали за депресією (середньої та сумарної величини) сегменту ST епікардіальної електрокардіограми.

Про здатність сполуки викликати перерозподіл крові в ішемізовану зону міокарда судили за зміною об'ємної швидкості ретроградного кровотока (ОШРК) у дистальному відрізку лігваної передньої низхідної вітки лівої коронарної артерії [3]. У наркотизованих (етамінал-натрія 40 мг/кг внутрішньоплевально) собак після переведу їх на кероване дихання проводили резекцію четвертого ребра та розтинали грудну клітину. Під низхідну вітку лівої коронарної артерії в середній її третині підводили лігатуру та здійснювали перев'язку. У дистальний відрізок артерії вводили скляну канюлю, що з'єднувалась з поліхлорвіловим катетером. За 10-15 хвилин після встановлення стабільного ретроградного кровообігу об'ємну швидкість останнього приймали за вихідну. Паралельно реєстрували АТ (в сонній артерії) і ЧСС. Експерименти проводили з використанням гепарину 1000-1500 ОД/кг. Про здатність сполуки викликати перерозподіл кровообігу на користь ішемізованої ділянки судили за коефіцієнтом перерозподілу крові (КПК), який представляє собою відношення ОШРК та АТ, виражене в % (В.В. Гацура, Л.А. Бандурина, 1964; А.В. Сапожков, 1965, 1971, 1972; А.С. Саратиков і співавтори, 1980). При цьому показники потреби міокарда в кисні слугувало ДП. Виходячи з останнього, розраховували КР міокарда як співвідношення ОШРК до ДП, виражене у %.

Експериментальний інфаркт міокарду моделювали у кішок шляхом перев'язки передньої низхідної вітки лівої коронарної артерії на розі верхньої та середньої третини. Вивчення розмірів некротизованого міокарду проводили за С.В. Гацурою (1984).

Вплив на процес споживання кисню міокардом вивчали у дослідях на наркотизованих хлоралозою (50 мг/кг) та уретаном (1 г/кг) внутрішньочеревно щурах, що знаходились в умовах нормоксії та гострої гіпоксичної гіпоксії (6,8% кисню в азоті, експозиція 30 хв). Після декапітації тварин, виділення та подрібнення міокарда на льоді визначали споживання кисню манометричним методом Варбурга, при цьому одну частину манометрів заповнювали повітрям, іншу - гіпоксичною газовою сумішшю (6,8% кисню в азоті). Тканина міокарда знаходилась в фосфатному буфері (pH=7,4).

Споживання кисню цілосним організмом щурів, хвилинний об'єм та частоту дихання реєстрували за допомогою спеціальної автоматичної установки для безконтактного визначення параметрів зовнішнього дихання у лабораторних тварин.

Вплив на активність дегідрогенази циклу трикарбонових кислот - сукцинатдегідрогенази (СДГ) та ізоцитратдегідрогенази (І ЦДГ) - вивчали за методиками Ф.Є. Путіліної, Н.Д. Єщенко (1969) у модифікації В.П. Терентьєва (1978).

Вплив на ультраструктурну організацію міокарда при гострогіпоксичному впливі, що утворювався за допомогою подачі газової суміші (експозиція 30 хв), що містить близько 7% кисню в азоті вивчали в дослідях на наркотизованих уретаном (0,5 г/кг) та хлоралозою (50 мг/кг) внутрішньочеревно щурах. Досліджувані речовини вводили внутрішньовенно. Після декапітації тварин забір шматочків міокарда проводили з правого та лівого шлуночків серця з наступною фіксацією їх у глутаральдегіді та чотириохоксису осмію, збезводнюванням у спиртах та заливкою в епон за загальноприйнятою методикою. Ультратонкі зрізи завтовшки 40-60 нм контрастували в уранілацетаті та цитраті свинцю та продивлялись в електронному мікроскопі типу JEM- 100 CX.

Результати дослідження впливу сполуки на колатеральний кровообіг у вогнищі ішемії міокарда у собак подані в табл. 1, з якої видно, що введення сполуки в дозі 40 мг/кг внутрішньовенно призводить до підвищення ОШКР, який у подальшому поступово знижується, залишаючись статистично ймовірно підвищеним протягом 50 хвилин. Такі показники, як АТ, ЧСС та ДП знижувались, а КПК підвищувався максимально на 50% до 5-ї хвилини.

Таким чином, сполука при внутрішньовенному введенні собакам за умов ішемії міокарда викликає статистично ймовірне підвищення ретроградного кровообігу, зниження потреби серця в кисні, підвищення кисневого резерву міокарду.

Результати дослідження впливу (превентивного) сполуки на функціональний стан вогнища ішемії у собак приведено в табл. 2. Дані табл. 2 дозволяють говорити про те, що суфан збільшує толерантність міокарда до ішемії, знижуючи середню та сумарну величину сегменту ST при тимчасовій оклюзії вінцевої артерії.

За умов гострої ішемії міокарда, що викликана оклюзією (на 5 хв) вінцевої артерії у кішок, попереднє введення сполуки призводило до депресії сумарної величини сегменту ST епікардіальної електрокардіограми (табл. 3). Тривалість дії становила 60 хвилин. Максимальне зниження Σ ST за 20, 40 та 60 хвилин після введення відмічалось на 30-й секундній оклюзії. Отримані результати дозво-

ляють говорити про те, що сполука покращує функціональний стан вогнища ішемії в кішок при тимчасовій оклюзії вінцевої артерії.

Проведені дослідження впливу сполуки на розміри експериментальних некротических міокарду при триразовому внутрішньочеревному введенні кішкам у дозі 340 мг/кг (сумарна доза 120 мг/кг) показали (табл. 4), що сполука зменшує зону інфаркту міокарду. Антинекротична активність сполуки в найбільшому ступені проявилась на I та II рівнях зрізів лівого шлуночка, далі - на IV, V, III рівнях. Як видно з наведених даних, сполука виявляє здатність помірно зменшувати розміри зони інфаркту міокарду при оклюзії передньої низхідної вітки лівої вінцевої артерії.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у наркотизованих щурів в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії, активність ізоцитратдегідрогенази (І ЦДГ) та сукцинатдегідрогенази (СДГ) знижуються. Введення сполуки за тих же умов призводить до відновлення активності І ЦДГ та до ще більшого зниження СДГ.

Таким чином, сполука в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії викликає підвищення активності І ЦДГ та зниження СДГ.

Введення сполуки (40 мг/кг внутрішньовенно) щурам в умовах нормоксії призводило до статистично ймовірного зменшення вентиляції легень, що виражалось в зниженні (на 9,4%) хвилинного об'єму дихання (ХОД) на 3-й хвилині після введення. Такий рівень легеневої вентиляції утримувався протягом всього наступного періоду спостереження (30 хв), коливаючись у межах 88-92% вихідного рівня ХОД. Описані зміни рівня вентиляції легень в умовах нормоксії під впливом сполуки були викликані зменшенням частоти дихальних рухів (ЧД), виражених в тій же мірі, як і зниження ХОД. Інший компонент показника ХОД, що має значно більше значення для ефективного здійснення процесу оксигенації крові в легенях - дихальний об'єм (ДО), не змінювався під впливом сполуки.

Дуже важливим є також і той факт, що сполука не впливає на енергетичний обмін цілосного організму в умовах нормоксії, про що свідчить відсутність змін інтегрального показника енергетичного метаболізму - споживання кисню (СК). Як видно з табл. 5, величини споживання кисню зареєстровані на 15-й та 20-й хвилині після введення сполуки практично не відрізняються від вихідного рівня цього показника.

Все вищезазначене дозволяє зробити висновок, що в умовах нормоксії сполука не має впливу на здійснення газообмінної функції легень (про що можна судити з відсутності змін ДО та СК) та призводить до незначного зниження величин показників, які характеризують вентиляційну функцію легень (ЧД та ХОД) у наркотизованих тварин. До речі, на користь відсутності впливу сполуки на газообмінну функцію легень (та, відповідно, на ефективність оксигенації крові в легенях) свідчить і відсутність змін з боку ще одного важливого показника - коефіцієнта використання кисню (КВК) з легень, який розраховується з величин СК та ХОД за Хербстом. Так, якщо в вихідному стані він дорівнював 34,2 мл кисню, який був використаний (що перейшов з повітря в кров) з кожного 1 літра повітря, що вентилюється в легенях, то на 15-й хвилині

після введення сполуки KBK становив 33,1 мл/л, а на 20-й - 35,0 мл/л, тобто практично не змінювався протягом вивчаемого періоду.

Перевід тварин в умови токсичної гіпоксії (подача для дихання замість звичайного атмосферного повітря, що містить 21% кисню, газової токсичної суміші, що містить близько 7% кисню в азоті), призводив, як це характерно для реакції організму на зменшення концентрації кисню в повітрі, що вдихається, до підсилення вентиляції легень як у контрольній, так і в дослідній групі тварин (табл. 6). Характерно, що зростання легеневої вентиляції було обумовлене як прискоренням дихання, так і збільшенням дихального об'єму. Однак, якщо у контрольних тварин підвищення ХОД доходило до 60-90% вище вихідного рівня в різні моменти гіпоксичної гіпоксії, то у щурів, що отримували сполуку, зростання ХОД було виявлено в більшій мірі, доходючи до 80-140% (табл. 7).

Слід підкреслити, що у тварин дослідної групи таке підсилення вентиляції легень було обумовлене більш виразним збільшенням ДО (на 40-80% вище вихідного рівня при перевищенні ДО у контрольних тварин на 20-45%), ніж частоти дихальних рухів (ЧД зростала на 20-35% в дослідній групі і на 15-25% в контрольній). Такий характер змін вентиляції легень до нестачі кисню під впливом сполуки можна розцінювати як явне покращення в забезпеченні організму киснем при дефіциті останнього у вдихаємому повітрі.

На підтвердження останнього положення можна навести дані по зміні СК організмом щурів в умовах такої різкої гіпоксичної гіпоксії, яка виникає при диханні газової суміші з 7% кисню. Так, якщо у контрольних тварин цей показник значно знижений при гіпоксії (див. табл. 6) становив 43% (на 15-й хв) та 53 % (на 20-й хв) вихідного рівня, то у щурів, яким попередньо була введена сполука (див. табл. 7), СК становило 59% (на 15-й хв) та 64% (на 20-й хв) від вихідного рівня, тобто було помітно вищим, ніж у контрольних тварин.

Таким чином, аналізуючи результат даної серії досліджень, можна зробити висновок про те, що введена сполука позитивно впливає на характер змін вентиляторної та, особливо, газообмінної функції легень при гострій та різкій гіпоксичній гіпоксії, що утворюється переводом тварин на дихання газовою сумішшю, що містить близько 7% кисню в азоті. Ці дані можуть свідчити про наявність виразливого антигіпоксичного ефекту у досліджуваній сполуки.

При вивченні впливу сполуки на ультрабудову кардіоміоцитів виявлено, що гострогіпоксична дія на міокард проявляється в порушенні будови гепатопаренхіматозного бар'єру (ІПБ). Характерним є підсилення мікропіноцитозу в ендотеліальних клітинах, набряк ендотелію капілярів, розширення субендотеліальних просторів, наявність ділянок з виразливою диструкцією бар'єру, що пояснюється графічно.

На фіг. 1 представлений вплив перлінганіту (А) та фіноптину (Б) на динаміку зростання сегмента Т-епікардіальної електрограми у кішок, де О - контроль, Δ - через 3 хв, □ - через 20 хв, ◇ - через 40 хв, х - р 0,05.

На фіг. 2 показаний вплив перлінганіту на розмір експериментального інфаркту міокарда у кішок, де наведена схема, яка ілюструє рівень перерізів (злива направо) низхідної гілки лівої вентрової артерії та умовні рівні (I-V) зрізів, величина розмірів інфаркту міокарда в контрольній та дослідній серіях, як виражена у процентах від загальної площини зрізу; стовпчиками представлена величина експериментального некрозу в процентах до загальної маси лівого шлуночка контрольної та дослідної груп.

Різкі зміни відмічаються з боку мітохондріального апарату міоцитів, що проявляються вакуїзацією мітохондрій, їхнім набуханням з просвітленням матриксу, деструкцією крист (фіг. 1 та 2). Значенні ушкодження притаманні для патологічних змін міокарда, а саме, виразливий гіпоксичний дії.

Превентивне введення сполуки (40 мг/кг внутрішньовенно) щурам призводить до практично повної нормалізації ультрабудови ІПБ - відсутня деструкція і вакуїзація, спостерігаються лише окремі ділянки набряку ендотелію капілярів.

На фіг. 3 показаний вплив фіноптину на розміри експериментального некрозу міокарда у кішок. Позначення ті самі, що на фіг. 2

Можна припустити, що на етапі дифузії (транспорту) кисню з крові до місця його утилізації (кардіоміоцити), сполука здатна усувати порушення, що мають місце при виразливій гіпоксії.

В мітохондріальному апараті клітин суттєвим є повне усунення вакуїзації та набухання вивчаємих органел. Значна кількість мітохондрій набула під впливом сполуки будову, характерну для нативного стану - регулярні кристи, світлий матрикс (фіг. 3).

Однак слід відзначити, що в цих умовах з'являється значна кількість мітохондрій, у яких практично повністю відсутні кристи, вміст їх набуває вигляд слабо структурованої відносно оптично цільної маси. Подібна ультрабудова характерна, як правило, або для "юних" мітохондрій, або для тих, що перебувають в неактивному стані. Можна припустити, що оскільки в цьому стані мітохондрій відбувається зниження потреби в знаходженні кисню для нормальної життєдіяльності клітин, подібні зміни, що відбуваються мітохондріальному апараті міоцитів під впливом сполуки, сприяють зниженню споживання кисню міокардом в гіпоксичних умовах та тим самим відіграють захисну роль.

Таким чином, сполука при гострогіпоксичному впливі здатна виразливо нормалізувати ультраструктурну організацію гепатопаренхіматозного бар'єру та мітохондріальний апарат кардіоміоцитів.

Джерела інформації.

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л., 1963. - 151 с.
2. Беллман Р. Математические методы в медицине. - М.: Мир, 1987. - 200 с.
3. Гацура В.В., Бандурина Л. А. К методике анализа действия фармакологических средств на коллатеральное кровообращение в миокарде. // Фармакол. и токсикол. - 1984. - Т. 27. - № 1. - С. 100-104.

Таблиця 1

Вплив сполуки (40 мг/кг внутрішньовенно на об'ємну швидкість ретроградного кровообігу (ОСКР), артеріальний тиск(АТ), частота серцевого скорочення (ЧСС), підвійне множення (ПМ), перерасподіл крові(ПК) в осередку ішемії та величину кисневого резерву серця (КР) при оклюзії вінцевої артерії у собак ($x \pm Si$, отриманих різностним методом) І.А. Ой вин, 1960, n=6)

Показники	Фон	Час після введення сполук, хвилини					
		5	10	15	20	30	40
ОСКР мл/хв. % $\Delta\%$	$1,4 \pm 0,19$ 100,0	$1,9 \pm 0,25^*$ 135,9 +35,9	$1,8 \pm 0,25^*$ 129,7 +29,7	$1,8 \pm 0,24^*$ 128,8 +28,8	$1,8 \pm 0,24^*$ 128,1 +28,1	$1,8 \pm 0,21^*$ 130,8 +30,8	$1,7 \pm 0,21^*$ 124,1 +24,1
АД, мм рт.ст. % $\Delta\%$	$142,5 \pm 6,55$ 100,0	$138,3 \pm 5,27^*$ 97,1 -2,9	$136,7 \pm 6,01^*$ 95,9 -4,1	$136,7 \pm 6,01^*$ 95,9 -4,1	$136,7 \pm 6,54$ 95,9 -4,1	$140,0 \pm 6,71$ 98,3 -1,0	$140,0 \pm 6,71$ 98,3 -1,07
ЧСС уд/хв. % $\Delta\%$	$154,0 \pm 4,79$ 100,0	$148,2 \pm 4,94$ 96,2 -3,8	$148,2 \pm 4,25$ 96,2 -3,8	$148,7 \pm 4,70^*$ 96,5 -3,5	$148,7 \pm 4,97$ 96,5 -3,5	$150,3 \pm 5,99$ 97,6 -2,4	$150,0 \pm 6,11$ 97,4 -2,6
ДП мм рт.ст. х уд/хв.Х 10 % $\Delta\%$	$21,9 \pm 1,23$ 100,0	$20,4 \pm 1,33$ 93,1 -6,9	$20,2 \pm 1,11^*$ 92,3 -7,7	$20,3 \pm 1,03^*$ 92,8 -7,2	$20,2 \pm 1,04^*$ 92,2 -7,8	$21,0 \pm 1,18$ 95,7 -4,3	$21,1 \pm 1,24$ 96,0 -4,0
ПК=(ОРСК, %)/(АД, %) % $\Delta\%$	1 100	$1,4 \pm 0,07^*$ 137,33 +37,33	$1,3 \pm 0,07^*$ 134,67 +34,67	$1,3 \pm 0,09^*$ 133,33 +33,33	$1,3 \pm 0,08^*$ 134,00 +34,00	$1,4 \pm 0,08^*$ 136,00 +36,00	$1,3 \pm 0,08^*$ 128,17 +28,17

*p<0,05

І – показник потреби серця в кисні (Г.О. Кирсакова и соавт., 1989; Г.В. Казанова и соавт., 1990)

Таблиця 2

Вплив сполуки (40 мг/кг внутрішньовенно) на динаміку ΣST епікардіальної електрограми (за методом Г.Г. Чичканова и соавт., 1984; 1983) при ішемії міокарда у собак [$\bar{x} \pm S_1$, n=5]

Час оклюзії хв.	Динаміка змін ΣST (мВ) епікардіальної електрограми ¹				
	Контроль	Час після введення суфана, хв.			
		2	10	20	30
Фон	8,67±2,19	5,33±1,33* (-38,46)	5,33±1,33* (-38,46)	6,34±1,86* (-26,92)	7,57±1,23 (-12,69)
0;5	14,20±2,08	7,67±2,35* (-45,24)	7,83±2,13* (-44,05)	8,00±2,08* (-42,86)	11,47±0,74 (-18,10)
1	17,11±1,00	8,67±2,03* (-49,02)	12,67±1,86 (-25,49)	12,50±2,02 (-26,47)	14,33±1,67 (-15,69)
1,5	23,08±2,52	11,33±3,18* (-50,72)	14,667±2,33* (-36,23)	14,17±2,59* (-38,41)	17,87±3,66 (-22,32)
2	26,33±3,76	12,67±3,84* (-51,90)	18,00±4,16* (-31,65)	18,33±4,63* (-30,38)	20,00±3,46 (-24,05)

*p<0,05

При обробці отриманих результатів був використаний різностний метод (И.А. Ойвин, 1969)

Примітка: у дужках – зміна ΣST у % до контрольної величини

Таблиця 3

Вплив сполуки (40 мг/кг внутрішньовенно) на функціональний стан осередка ішемії міокарда після оклюзії вінцевої артерії (СКА) у кішок [$\bar{x} \pm S_1$, n=6]

Час після СКА хв.	Динаміка змін ΣST (mV) епікардіальної електрограми в порівнянні з контролем				
	Контроль	Час після введення сполуки, хв.			
		3	20	40	60
Фон	6,50±0,89	6,33±0,88 (-2,56)	5,25±0,96 (-19,43)	5,75±0,81 (-11,54)	5,67±0,71 (-12,82)
0,5	16,17±2,71	11,75±2,79* (-27,32)	11,08±2,40* (-31,44)	10,67±2,33* (-34,02)	11,90±2,42* (-26,39)
1	20,83±2,90	14,08±3,08* (-32,40)	16,17±3,22* (-22,40)	14,08±3,03* (-32,40)	16,12±3,14* (-22,64)
2	28,08±2,26	17,08±2,56 (-39,17)	20,58±3,08* (-26,71)	20,25±3,05* (-27,89)	23,00±2,54 (-18,10)
3	31,33±2,69	22,17±3,22* (-29,26)	26,92±2,79* (-14,10)	28,83±2,64 (-14,36)	28,10±2,39 (-10,32)
4	34,00±1,91	26,08±3,11* (-23,28)	29,00±2,25* (-14,71)	28,83±2,33* (-15,20)	32,45±1,74 (-4,56)
5	36,50±2,01	27,92±2,85 (-23,52)	31,83±2,09 (-12,79)	32,67±1,65 (-10,50)	34,83±1,68 (-4,57)

*p<0,05

При обробці отриманих результатів був використаний різностний метод (И.А. Ойвин, 1960)

Примітка: у скобках – зміни показників у % до вихідних даних

Таблиця 4

Вплив сполуки (40 мг/кг внутрішньовенно триразово: сумарна доза 120 мг/кг на розміри експериментального інфаркту міокарда у $[x \pm S_1, n=6]$

Серія	Об'єкт вимірювання	Маса міокарда (У мг) лівого шлуночка (сумарна та по рівню зрізу)					
		Сумарний показник	I	II	III	IV	V
Контроль	блок	5597,2±45,6	1559,6±29,8	1262,2±29,7	1191,5±24,7	1050,0±36,1	493,9±34,0
	некроз ¹	$\frac{2589,3 \pm 133,4}{46,3}$	$\frac{663,5 \pm 53,5}{39,6}$	$\frac{360,9 \pm 38,0}{44,4}$	$\frac{546,7 \pm 53,1}{45,9}$	$\frac{566,5 \pm 11,7}{53,9}$	$\frac{281,7 \pm 17,4}{57,0}$
Сполука	блок	5470,3±29,9	1462,0±32,0	1432,1±27,1	1140,0±35,1	965,5±30,0	470,7±44,
	некроз ¹	$\frac{1646,8 \pm 75,6^*}{30,1^*}$ (34,9)	$\frac{337,4 \pm 23,1^*}{23,1^*}$ (41,7)	$\frac{372,9 \pm 22,0^*}{26,0^*}$ (41,4)	$\frac{396,0 \pm 22,6^*}{34,7^*}$ (24,3)	$\frac{350,2 \pm 27,0^*}{36,3^*}$ (32,8)	$\frac{190,3 \pm 28,2^*}{40,4^*}$ (29,1)

*p<0,05

Під лінією – розмір інфаркту в % від маси лівого шлуночка

Примітка: У скобках – зменшення зони інфаркту у %

Таблиця 5

Вплив сполуки (40 мг/кг внутрішньовенно) на частоту дихання (ЧД), дихальний об'єм (ДО), об'єм дихання на хвилину (ХОД) та споживання кисню (СК) організмом щурів в умовах нормоксії [$\bar{x} \pm S$, n=20]

Показники	Вихідні дані	Час після введення сполуки (хв.)				
		3	5	10	15	20
ЧД (л/хв.)	70,6±3,3	64,8±2,9	63,8±3,3*	63,3±3,0*	63,2±3,3*	62,1±3,2*
ДО (мл)	0,75±0,06	0,74±0,05	0,76±0,05	0,76±0,06	0,74±0,06	0,75±0,06
МОД (мл/хв.)	53,0±1,1	48,0±0,8	48,5±0,9	48,7±0,9*	46,8±0,8*	46,6±0,7*
ПК (мл/хв.)	1,71±0,04	-	-	-	1,55±0,12*	1,63±0,20*

*p<0,05

Таблиця 6

Вплив гострої гіпоксичної гіпоксії на частоту дихання (ЧД), дихальний об'єм (ДО), об'єм дихання за хвилину (ХОД) та потреба кисню (ПК) організмом щурів [$\bar{x} \pm S$, n=20]

Показники	Вихідні дані	Перебіг гіпоксії (хв.)				
		3	5	10	15	20
ЧД (л/хв.)	74,7±1,6	90,0±2,0*	87,5±6,2*	92,5±7,1*	87,0±7,4*	89,5±7,3*
ДО (мл)	0,83±0,11	1,10±0,20*	1,20±0,30*	1,20±0,20*	1,10±0,30*	1,00±0,30*
МОД (мл/хв.)	62,0±1,2	99,4±1,8*	105,1±1,9*	111,2±1,9*	96,3±1,4*	89,6±1,4*
ПК (мл/хв.)	4,20±0,10	-	-	-	1,81±0,25	2,24±0,020*

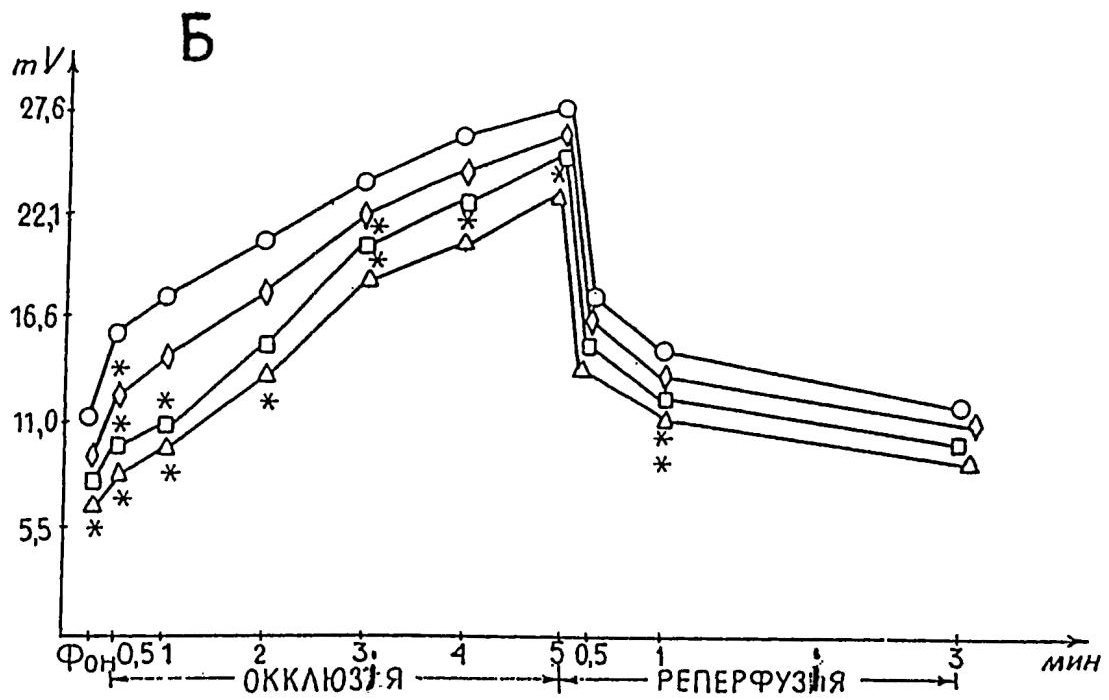
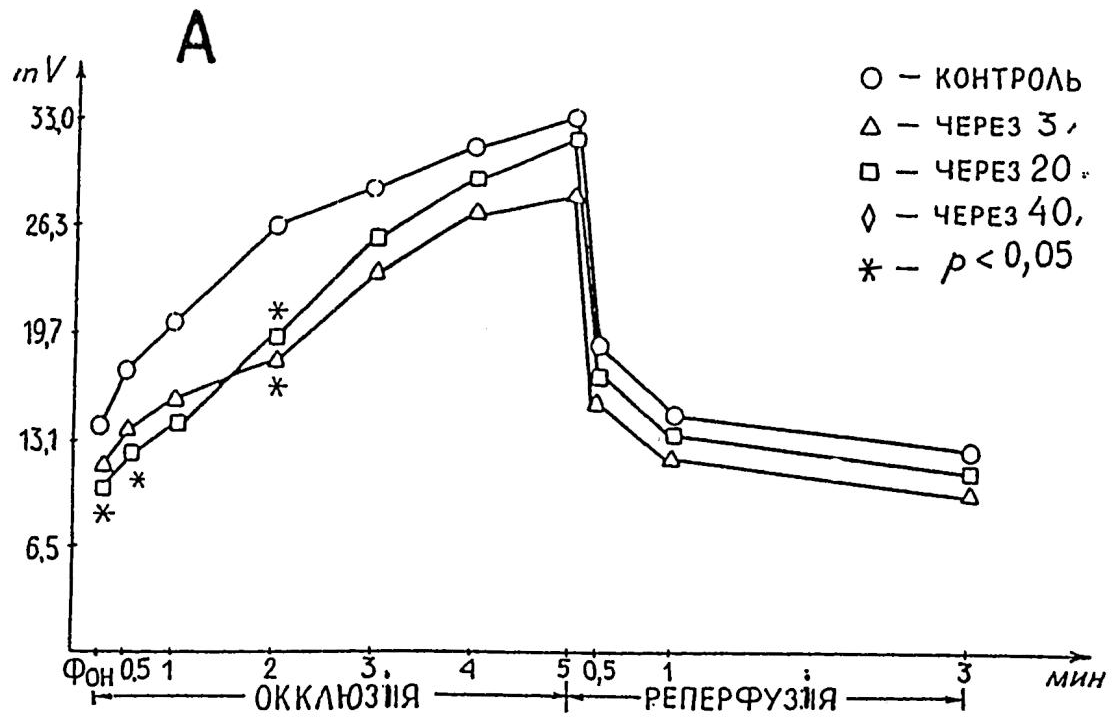
*p<0,05

Таблиця 7

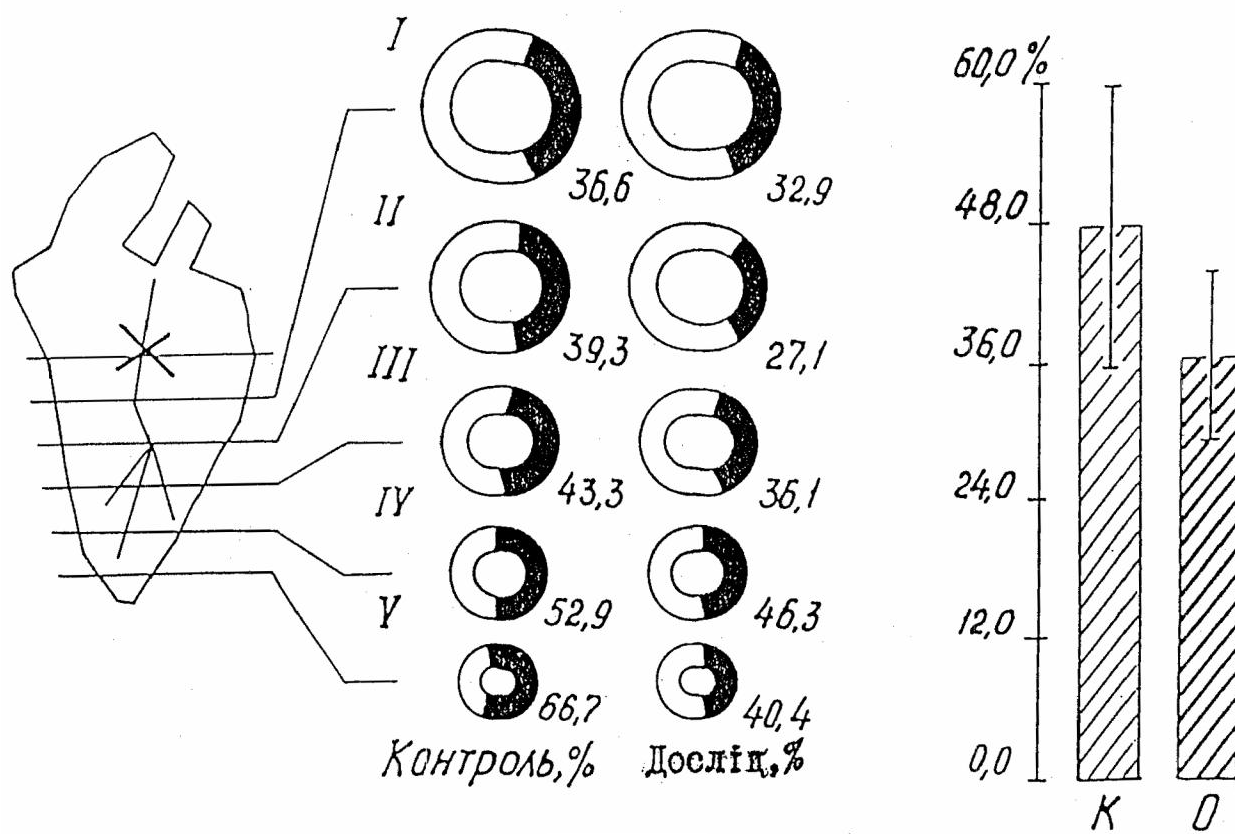
Вплив сполуки (40 мг/кг внутрішньовенно) на частоту дихання (ЧД), дихальний об'єм (ДО), об'єм дихання за хвилину (ХОД) та споживання кисню (ПК) організмом щурів в умовах гострої гіпоксії [$\bar{x} \pm S$, n=20]

Показники	Вихідні дані	Час після введення сполуки (хв.)				
		3	5	10	15	20
ЧД (л/хв.)	62,1±3,2	82,6±5,8*	80,6±6,3	75,3±5,3*	75,3±5,3*	76,8±5,4*
ДО (мл)	0,75±0,06	1,35±0,09*	1,23±0,07*	1,15±0,10*	1,10±0,1*	1,07±0,10*
МОД (мл/хв.)	46,6±0,9	111,5±2,1*	99,1±1,9	86,3±1,8*	82,8±1,8*	82,2±1,8*
ПК (мл/хв.)	1,63±0,20	-	-	-	0,96±0,05*	1,04±0,12

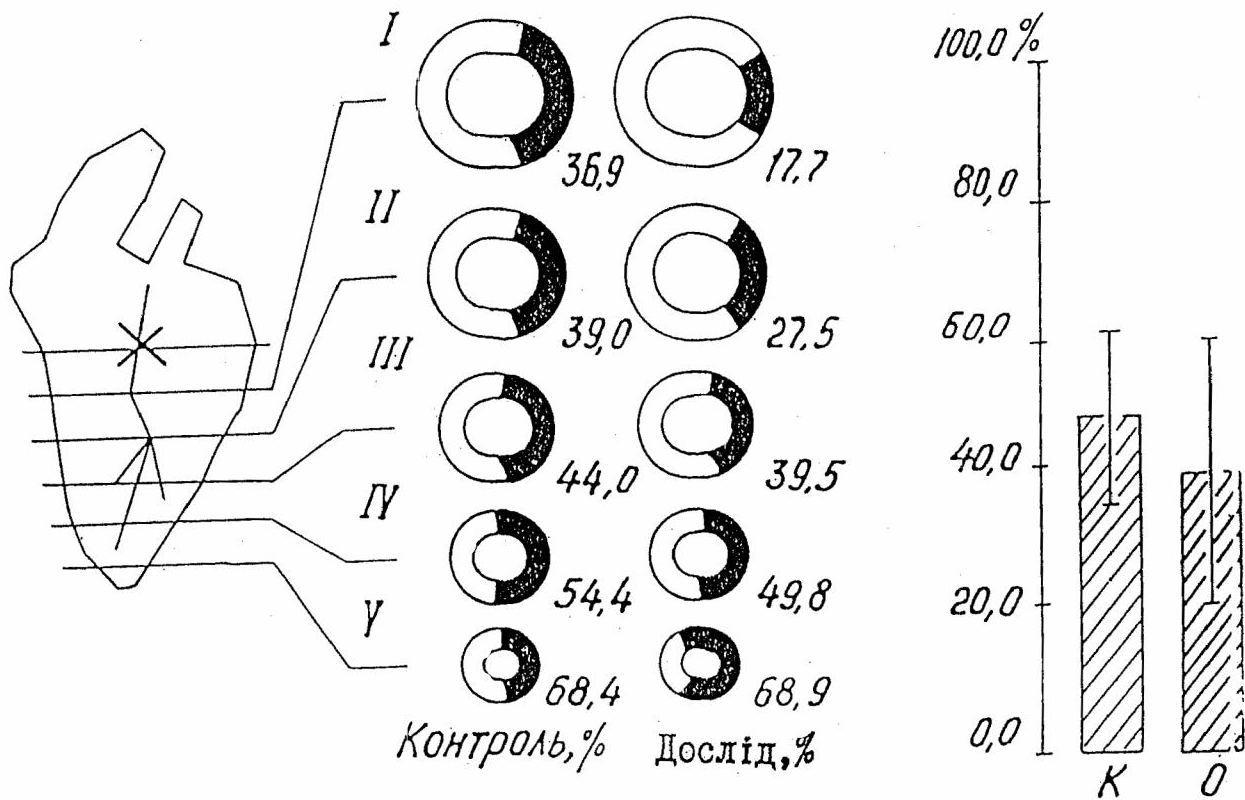
*p<0,05



Фиг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
 Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
 (044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
 Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
 (044) 268-25-22