

Препараты аминокислот и их производных в спортивной медицине: аргинин, лизин, метионин, N-ацетилцистеин, триптофан, аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью, гистидин, таурин и другие непротеиногенные аминокислоты (Сообщение 2)

С.А. Олейник, Н.А. Горчакова, И.В. Коваль, С.М. Футорный

Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, Киев
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев
Государственный НИИ физической культуры и спорта, Киев

Резюме. Проаналізовано дані наукової літератури щодо механізму дії та використання деяких препаратів амінокислот у медичній практиці та перспективність їх використання у спортивній медицині. Наведено результати досліджень впливу препаратів амінокислот у фізіологічних умовах та в умовах експерименту на біохімічному рівні.

Ключові слова: амінокислоти, спортивна медицина.

Summary. Data of scientific literature concerning mechanism of action and utilization of amino acid preparations in medical practice and perspective of their usage in sports medicine have been analyzed. Results of studying the influence of the above preparations under physiological and experimental conditions at biochemical level have been presented.

Key words: amino acids, sports medicine.

В нашем предыдущем сообщении [51] рассмотрен ряд аминокислот (глутаминовая, аспарагиновая, глицин), а также некоторые их производные с точки зрения применения этих веществ в медицинской практике и в практике спортивной медицины в качестве лекарственных средств и биологически активных пищевых добавок. В данной работе, являющейся логическим продолжением предыдущей, приведен анализ данных научной литературы по аргинину, лизину, метионину, N-ацетилцистеину, триптофану, аминокислотам с разветвленной углеводородной цепью, гистидину, таурину и некоторым другим непротеиногенным аминокислотам.

L-Аргинин и его производные. L-Аргинин способствует детоксикации и выведению аммиака; снижает уровень жира в организме; участвует в процессах образования коллагена; стимулирует иммунную систему; предотвращает физическую и умственную усталость; выступает

в качестве гепатопротектора; способствует синтезу гликогена в печени и мышцах; способствует высвобождению глюкагона, пролактина, соматотропина, адреналина [24]; является предшественником NO в организме человека и животных. В то же время аминокислота орнитин, из которой образуются полиамины, имеет также своим предшественником L-аргинин. Полиамины (путресцин, спермин, спермидин) также принадлежат к нормальным составным частям клеток млекопитающих и играют важную роль в их росте и дифференциации, повышают чувствительность гладкомышечных клеток кишечника. Таким образом, воздействуя на синтез полиаминов в гладкомышечных клетках, можно влиять и на Ca²⁺-чувствительность их сократительного аппарата, изменять чувствительность регуляторных белков гладкомышечных клеток к кальцию. Данное положение определяет создание препарата, влияющего на тонус сосудов

и сократительный аппарат кардиомиоцитов [63].

Повреждение периферических нервов при нейроспастическом болевом синдроме, как и воспалительный процесс в суставах при адьювантном артрите, приводят к сенситизации первичных ноцицептивных афферентов и гиперактивации центральных нейронов системы болевой чувствительности. Эти изменения возникают в результате сенситизации первичных афферентов ноцицептивных нейронов. В центральной гиперактивации большую роль играют возбуждающие аминокислоты (глутамат, аспартат), их рецепторы, главным образом, NMDA-типа и соответствующие нейрхимические внутриклеточные изменения. С активацией NMDA-рецепторов связывают увеличение продукции NO, которому отводится роль неспецифического медиатора в центральной нервной системе (ЦНС) при активации нейронов в спинном мозге. L-Аргинин играет двойную роль в ноцицептивных процессах мозга. Из L-аргинина синтезируется NO при участии фермента NO-синтетазы. L-Аргинин-NO-путь вовлекается в ноцицептивные реакции ЦНС на периферии. L-Аргинин одновременно является прекурсором киадорфина — опиоидного дипептида, оказывающего антиноцицептивное действие в головном и спинном мозге. После воспроизведения адьювантного артрита у крыс L-аргинин в дозе $150 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ вводят под кожу 1 раз в сутки в течение 25 дней превентивно и на фоне развивающегося болевого синдрома. При нейропатическом болевом синдроме L-аргинин оказывает профилактическое действие, предотвращая развитие артралгий. На фоне начавшегося нейропатического болевого синдрома L-аргинин уменьшает его выраженность. Эффект L-аргинина обусловлен центральным механизмом за счет активации синтеза киадорфина, влиянием на киадорфин-синтетазу и периферическим эффектом через систему L-аргинин-NO-цГМФ. Образовавшийся NO вызывает анальгезию и уменьшение отека за счет блокады нейрогенных компонентов воспалительной реакции, уменьшения выделения воспалительных нейромедиаторов в чувствительных нервных окончаниях [23].

Введение L-аргинина в дозе $300 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ внутривенно крысам со спонтанной гипертензией за 16 и 3 ч до перевязки правой срединной артерии мозга в дистальном отделе одновременно с общей сонной артерией на той же стороне, а затем через 5 мин и 2 ч после операции, снижает через 24 ч размеры инфарктированного

участка в неокортексе на 31 %. Введение L-изомера оказывается не эффективным. При проксимальной окклюзии артерии введение L-аргинина снижает размеры инфаркта стриатума и неокортекса на 28 и 11 % соответственно, хотя влияние вещества на артериальное давление (АД) не обнаружено. Соединение также не вызывает изменений парциальных давлений углекислого газа и кислорода в артериальной крови [86].

У крыс после прижигания средней мозговой артерии исследовано влияние ингибитора синтеза NO-метилового эфира Na-нитро-N-аргинина на объем некротических изменений нейронов коры мозга и полосатого тела через 2 суток после окклюзии. Препарат вводят внутривенно через 5 мин, 3 ч, 6, 24 и 36 ч после окклюзии дозами 1 и $3 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$. Эффективной оказывается только доза $3 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$, при которой объем некротических изменений уменьшился на 34 % в коре мозга и на 25 % — в полосатом теле по сравнению с полученными результатами у нелеченных животных. Благодаря уменьшению синтеза NO уменьшается каскад патологических реакций, связанных с образованием цитотоксических антиоксидантов. Торможение синтеза NO составляет новый подход в лечении нейронных повреждений, вызванных ишемией мозга [72].

На модели изолированного работающего сердца крысы в условиях его ишемии-реперфузии L-аргинин повышает сердечный выброс, нормализует кровообращение, ресинтез АТФ и биохимические параметры, связанные с потреблением кислорода [79].

Внутривенное введение аргинина свиньям в дозе $540 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ при ишемии-реперфузии уменьшает содержание малонового диальдегида (МДА), активность аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, степень патоморфологических изменений, апоптоз, повышает содержание гликогена [73]. При введении в течение 4 недель L-аргинин у кроликов с гиперхолестеринемией, подвергнутых артериовенозному шунтированию, понижает толщину интимы и снижает пролиферацию гладкомышечных клеток трансплантата [84].

N-Нитро-L-аргинин, в отличие от аргинина, снижающего АД, обладает гипертензивным эффектом. Так, при введении крысам в течение 3 дней ингибитора образования NO (N-нитро-L-аргинина) повышается АД с 113 до 136 мм рт. ст. При применении вещества в течение 7 дней АД повышается до 142 мм рт. ст., а при введении в течение 35 дней — до 167 мм рт. ст. Гипертензивный эффект не усиливается при до-

полнительном введении вещества внутривенно и предупреждается L-аргинином. После прекращения введения N-нитро-L-аргинина АД снижается до нормы в течение нескольких дней. Исследуемое вещество не вызывает изменений баланса ионов Na^+ и K^+ , уровня натрийуретического фактора, но снижает активность ренина плазмы [76]. Особенно выраженный антигипертензивный эффект установлен при введении L-аргинина с кислотой глутаминовой. Установлено анальгезирующее действие L-аргинина.

Электростимуляция (10 Гц, 10 В, 1 мс в течение 20 с) блуждающего нерва у наркотизированных крыс вызывает воспроизводимый двухфазный ответ: кратковременное увеличение и последующее длительное уменьшение внутричерепного давления. Метиловый эфир N-нитро-L-аргинина (10 и 30 мг·кг⁻¹, внутривенно) и N-нитро-аргинин (10 мг·кг⁻¹) вызывает начальное увеличение внутрижелудочкового давления и ослабляет или предотвращает последующее его уменьшение при периферической электростимуляции. Инфузия L-аргинина (300 мг·кг⁻¹, струйно, а затем 100 мг·кг⁻¹, капельно) предотвращает действие метилового эфира N-нитро-L-аргинина (10 мг·кг⁻¹, внутривенно) на индуцированный электростимуляцией ответ внутрижелудочкового давления. После введения атропина (1 мг·кг⁻¹, внутривенно) и метилового эфира N-нитро-L-аргинина (30 мг·кг⁻¹, внутривенно) вызванный электростимуляцией ответ внутрижелудочкового давления такой же, как в контроле. Наблюдаемый эффект связывают с освобождением NO и другого неадренергического нехолинергического медиатора [81] стадии реперфузии. Данный эффект связан с тем, что на стадии ишемии и последующей реперфузии происходит накопление активных форм кислорода, вызывающих нарушение процессов генерации энергии в митохондриях [82].

Супероксиддисмутаза, благодаря инактивации супероксид-аниона, может ингибировать нежелательные эффекты NO, в том числе цитотоксическое действие на онтогенез [78]. Так же, как N-L-нитроаргинин, при введении интактным крысам с экспериментальным сепсисом (30 мкг·кг⁻¹) повышает диастолическое давление и снижает частоту сердечных сокращений. Поэтому предлагают использовать это вещество в качестве средства, повышающего АД. Получено соединение аргинина вазопрессин и его аналоги, которые могут увеличивать диурез в 5 раз [80].

L-Лизин. Участвует в образовании антител; в процессе метаболизма вместе с витамином С образует карнитин, последний улучшает устойчи-

вость к стрессам и жировой метаболизм; противодействует утомлению; стимулирует умственную работоспособность [24]. Эта аминокислота ингибирует транспорт L-аргинина при эндотоксическом шоке у крыс, снижает концентрацию нитратов и L-цитруллина в плазме [83]. На основе L-лизина создан препарат кислоты ацетилсалициловой—ацелизин. Благодаря L-лицину повышена биодоступность кислоты ацетилсалициловой, уменьшено местнораздражающее действие медикамента. β -Аланин усилит антиаритмические эффекты изоптина [48].

Метионин. Является незаменимой аминокислотой. Обладая высокоподвижной метильной группой, метионин принимает участие в синтезе холина и фосфолипидов, участвует в образовании и обмене серосодержащих аминокислот, стимулирует выброс соматотропного гормона. Метионин способствует поддержанию азотистого равновесия организма, усиливает синтез стероидных гормонов, предохраняет от окисления адреналин, обезвреживает многие токсические продукты. Метионин несколько снижает функцию щитовидной железы, предупреждает использование белка в качестве энергетического субстрата; гепато- и нейропротектор.

Метионин выпускают в таблетках по 0,25 г. Применяется, благодаря его подвижной метильной группе, с целью реализации липотропного эффекта (синтез холина, с недостаточным образованием которого связаны нарушения синтеза фосфатидилхолина). Препарат способствует образованию адреналина, креатина, активизирует гормоны и витамины B₁₂, C, B₆. Путем метилирования обезвреживает токсические продукты. Применяют по 1 таблетке 3—4 раза в день при токсических поражениях печени, хроническом алкоголизме, сахарном диабете, атеросклерозе.

N-Ацетилцистеин. Имеет сходные с таурином метаболические кардиопротекторные свойства [6]. Вместе с тем, этот препарат известен как отхаркивающее средство с муколитическим эффектом. В последние годы его применяют для уменьшения толерантности к нитратам [75].

N-Ацетилцистеин в зависимости от концентрации (4,7—7,6 ммоль) подавляет оксидативный стресс в миоцитах человека, связанный с фагоцитозом опсонированных бактерий [74].

Триптофан. Является незаменимой кислотой, которая в организме превращается в триптамин, серотонин и никотиновую кислоту, оказывающие влияние на функционирование систем организма. Триптофан вместе с биотином, витаминами B₁ и B₆ способствует релаксации и

хорошему сну (в дозировке 250 мг), утилизации витаминов группы В; является антидепрессантом; участвует в образовании серотонина; повышает сопротивляемость стрессам [24]. На основе триптофана созданы препараты с антидепрессивным, снотворным, противоэпилептическим и гипотензивным эффектами. Триптофан входит в состав комбинированных препаратов для лечения заболеваний печени и ожирения [8, 27].

Триптофан в дозе 200 мг·кг⁻¹ вызывает быстрое повышение в печени триптофан-2,3-диоксигеназы с 1 до 3 ед·г⁻¹. Через 3 ч активность фермента возрастает до 4 ед·кг⁻¹, а в последующие 2 ч снижается до 2 ед·кг⁻¹ [85].

Триптофан оказывает противовоспалительное действие при подкожном введении крысам дозами 6 и 12 мг·кг⁻¹, что может быть связано с активацией синтеза простагландинов [61].

Аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ). В последние годы все большее внимание исследователей и практических врачей привлекают вопросы использования биологически активных соединений природного происхождения (витамины, аминокислоты, пептиды, микроэлементы и др.) для коррекции нарушений метаболизма, возникающих по самым различным причинам. В ситуациях, когда системы утилизации ксенобиотиков перегружены, такая терапия вполне оправдана и позволяет организму полнее мобилизовать собственные ресурсы. Свободные аминокислоты представляют собой большую группу соединений, которые, помимо энергетической и пластической функций, в силу своего химического строения (наличия карбокси- и аминогрупп, других реакционноспособных группировок) способны участвовать в регуляции множества ферментативных реакций, включая процессы межклеточного и трансмембранного переноса в организме. Особое место занимают свободные АРУЦ — валин, лейцин, изолейцин. В мышцах человека массой 70 кг содержится приблизительно 4,5 кг белка, из которых 50 % составляют незаменимые аминокислоты, среди которых на долю АРУЦ приходится около 35 % суммарного аминокислотного пула. Метаболизм АРУЦ жестко контролируется ферментами, использующими различные В-витамины в качестве простетических групп, следовательно, обеспеченность организма витаминами оказывает значительное влияние на обмен этих аминокислот [70].

Показано, что введение аминокислот может провоцировать негативные изменения обмена аминокислот, ведущие к развитию печеночной энцефалопатии у лиц с изначально имеющейся

печеночной недостаточностью. Для перентерального введения таким больным разработаны и рекомендуются специальные аминокислоты, содержащие повышенные количества АРУЦ (более 50 %). Обогащенные АРУЦ растворы аминокислот вводят больным с нарушением функции печени для коррекции аминокислотного дисбаланса и связанных с ним нарушений деятельности ЦНС.

Введение растворов АРУЦ оказывает положительный терапевтический эффект, у больных циррозом улучшает энцефалопатический статус и повышает синтез белков, АРУЦ ускоряют катаболизм аммиака в мозге и предупреждают его отек, вызываемый аммонийным ацетатом на фоне повреждения гематоэнцефалического барьера маннитолом. При травматических поражениях различной этиологии, ожогах, сепсисе имеет место повышение продукции мочевины, что в значительной степени индуцировано ускорением мышечного протеолиза. Так, показано, что у больных сепсисом повышен клиренс всех АРУЦ и особенно лейцина. Введение таким больным аминокислот, содержащих повышенные количества АРУЦ, уменьшает интенсивность мышечного протеолиза и снижает выведение аминокислот, индуцируя синтез белка. Введение АРУЦ, помимо нормализации азотистого баланса, способствует повышению синтеза белка в печени и мышцах. Наибольший эффект обнаружен при увеличении доли АРУЦ в аминокислотах. Указывают, что внутривенные введения обогащенных АРУЦ аминокислот лучше переносятся тяжелыми больными, однако, как только появляется возможность, необходимо переходить к энтеральному питанию, поскольку это сохраняет интегрированность кишечных мембран и предупреждает развитие септических осложнений у больных с тяжелой энцефалопатией.

Помимо стимуляции глюконеогенеза, парентеральное введение лейцина (1 г·ч⁻¹) увеличивает в мышечной ткани концентрацию свободного лейцина при одновременном снижении уровней других АРУЦ, ароматических аминокислот и основных аминокислот. В плазме крови после введения лейцина его концентрация повышается почти в 2 раза, а уровни аланина, валина, метионина, тирозина, фенилаланина снижаются. Концентрация в плазме крови кетокислот, образующихся при окислении валина и изолейцина, уменьшается. Авторы указывают на специфическое влияние лейцина на обмен других АРУЦ и подавление лейцином мышечного протеолиза.

Хроническое потребление этанола повышает в плазме концентрацию АРУЦ. Отчасти это может быть следствием изменения скорости обмена белка, в частности, увеличения скорости протеолиза. Выделяют несколько основных причин, вызывающих увеличение содержания в крови АРУЦ при хронической алкогольной интоксикации:

- снижение потребления циркулирующих аминокислот печенью или другими тканями;
- повышение интенсивности протеолиза во внепеченочных тканях;
- уменьшение использования аминокислот плазмы для синтеза белка.

Повышение концентрации АРУЦ особенно выражено при одновременном поражении печени, однако оно не отражает степени поражения этой ткани. Более того, при небольшом повышении уровней только этих аминокислот отмечено достоверное уменьшение (на 25—52 %) в плазме содержания пролина, серина, цитруллина, лизина и гистидина. Под влиянием этанола происходит снижение печеночного окисления лейцина. Однако, поскольку АРУЦ метаболизируются в основном в периферических тканях, вызванные этанолом в этих тканях изменения могут быть более важными. Кроме того, этанол может вызывать увеличение клиренса этих аминокислот из печени. Потребление этанола не изменяет всасывание лейцина, но атрофия слизистой оболочки и преобладание в ней старых энтероцитов при хронической алкогольной интоксикации повышает на 50—70 % активный и пассивный транспорт лейцина в кровь. Потребление при хронической алкогольной интоксикации диеты, обогащенной АРУЦ (до 1,174 ммоль·сут⁻¹ одной крысой), частично предупреждает морфологические и ультраструктурные нарушения в печени и увеличивает прирост массы животных.

Таким образом, проведенные к настоящему времени экспериментальные и клинические испытания самого лейцина и обогащенных АРУЦ аминокислот показывают их высокую эффективность как гепатопротекторов и стимуляторов синтеза белка. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения оптимального композиционного состава таких смесей, а также определения контингента больных, которым следует назначать такого вида метаболическую терапию [70].

Лизин, изолейцин, валин — составные части препарата фалокалина, применяемого для лечения латентных энцефалопатий. Препарат улучшает внимание, координацию движений, интеллектуальный индекс. Создание подобного сочетания

основано на гипотезе о том, что у больных с гепатогенными энцефалопатиями снижен уровень изолейцина, валина, лизина, валина и повышен — фенилаланина, тирозина, триптофана.

При почечной недостаточности предлагается препарат урамин, который включает 8 незаменимых аминокислот и является аналогом японского препарата Амиго. В его состав входят L-триптофан, L-валин, L-лизин, L-лейцин, L-изолейцин, L-метионин, L-тиронин, L-фенилаланин, L-гистидин. Глицин, подобно γ -аминомасляной кислоте (ГАМК), активирует аналогичные ей хлорселективные каналы, имеющие разную проводимость, различный средний период открытия, проводимость одиночных каналов и участки распознавания аминокислот.

Гистидин. Является незаменимой аминокислотой. При введении в организм вызывает значительное увеличение секреции соматотропного гормона. Гистидин принимает активное участие в синтезе карнозина — азотистого экстрактивного вещества мышц, улучшает азотистый баланс; улучшает функцию печени, повышает желудочную секрецию и моторную активность кишечника; повышает иммунитет и ослабляет воздействие на организм экстремальных факторов, нормализует сердечный ритм.

Препарат гистидина в виде гистидина гидрохлорида выпускают в ампулах (4 %-й раствор, 5 мл). В организме может декарбоксилироваться с образованием гистамина. Гистидина гидрохлорид вводят внутримышечно при лечении гепатитов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Назначают гистидина гидрохлорид больным атеросклерозом.

Таурин. В последние годы значительное внимание уделяется продукту деградации цистеина — непротеиногенной аминокислоте таурину [26]. Изучали влияние таурина на активности $\text{Na}^+\text{-K}^+$ - и Mg-ATФаз цитоплазматических мембран, активность Ca -зависимых ферментов НАД-изоцитратдегидрогеназы и L-глицерол-3-фосфатдегидрогеназы в цитозольной и митохондриальной фракциях мозга и печени крыс при острой гипоксической гипоксии. Таурин вводили однократно, за 30 мин до гипоксии в дозе 100 мг·кг⁻¹. Препарат предупреждает снижение активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$, митохондриальных и Ca -зависимых ферментов мозговой ткани и, в большей степени, таковых печени крыс. Вместе с тем таурин не оказывает защитного действия на $\text{Mg}^{2+}\text{-Ca}^{2+}\text{-ATФазу}$ цитоплазматических мембран. Полученные данные свидетельствуют о противогипоксических свойствах таурина. На мо-

дели ишемии миокарда у крыс введение таурина ($200 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$, внутривенно) предупреждает изменение активности Ca^{2+} -АТФазы, Mg^{2+} -АТФазы в митохондриях, а также Ca^{2+} -АТФазы, Mg^{2+} -АТФазы, K^+ - Na^+ -АТФазы в мембране кардиомиоцитов [87].

Таурин участвует в формировании комплексов с желчными кислотами и другими органическими кислотами. Препарат также подавляет ПОЛ и обладает мембраностабилизирующим действием. В отношении нервной системы таурин обладает больше нейромодуляторным, чем нейромедиаторным эффектом, стимулирует рост аксонов и аксональный транспорт макромолекул. Подобно ГАМК, таурин ингибирует передачу нервных импульсов. Изменяя содержание ацетилхолина в синапсах, таурин выступает в качестве ингибитора его эффектов. Считают, что нейроэффекторные свойства таурина обусловлены его влиянием на процессы гомеостаза Ca^{2+} . Усиление АТФ-зависимого связывания Ca^{2+} сарколеммой миокарда под действием таурина может лежать в основе его кардиотропного действия. Таурин предупреждает проявления патологических состояний, уменьшает гормонально-метаболические нарушения при лучевой болезни [25, 45]; при введении внутривенно ($100 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$) наркотизированным собакам с фибрилляцией желудочков увеличивает порог дефибрилляции и электро-терапевтический индекс как отношение порога функционального повреждения к порогу дефибрилляции. Эффект сохраняется в течение 2—2,5 ч [28].

Н.А. Горчакова, В.В. Бабак [21], В.В. Бабак [6] установили, что таурин в сочетании с терапевтическими дозами сердечных гликозидов повышает их терапевтическую активность, оказывая потенцирующее влияние на энергообразование в условиях сердечно-сосудистой недостаточности гемодинамического типа и гемической гипоксии. При этом нормализуется содержание адениловых нуклеотидов, никотинамидных коферментов, креатинфосфата, активность НАД-гидролазы, креатинфосфокиназы, сниженные в условиях экспериментальной патологии. При введении крысам таурин ($200 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$) в течение 30 дней в условиях изадриневой кардиомиопатии улучшает кардиогемодинамику при проведении нагрузочных тестов и превосходит рибоксин и кислоту глутаминовую. Инотропный эффект таурина зависит от ионов кальция, препарат активно вступает в его метаболизм; уже однократное введение таурина приводит к увеличению сократимости миокарда и повышению

сердечного выброса. Таурин улучшает энергетический обмен миокарда и устойчивость к гипоксии [34]. Экспериментальные исследования на различных видах животных подтверждены эффективностью таурина при сердечной недостаточности в клинике [33]. Таурин применяется в офтальмологии, так как, легко превращая сульфгидрильные группы в дисульфидные, участвует в обмене веществ хрусталика глаза, а изменения, происходящие при катаракте, связаны с нарушением содержания в хрусталике этой аминокислоты. Поэтому эффективно применение цистеина для задержки развития катаракты при начальных формах возникновения миопатической, лучевой, контузионной катаракты в виде 2 %-го раствора для глазных ванночек, в виде электрофореза 5 %-го водного раствора. Препарат противопоказан при повышении внутриглазного давления. Входит в состав препаратов катахром, каталин, вацеин, витайодурол.

Таурин под названием "Тауфон" выпускается в виде глазных капель по 10 мл, содержащих 0,4 г действующего вещества, способствует нормализации метаболизма тканей глаза. Применяют при дистрофических поражениях сетчатой оболочки глаза, включая наследственные; при дистрофии роговицы, при травмах роговицы, в комплексном лечении глаукомы, назначают в виде инстилляций по 2—3 капли 2—4 раза в день. Побочным действием являются аллергические реакции.

Введение N-фенилаланил-производного таурина (ТАУ-Ю) внутривенно дозой $20 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ мышам за 30 мин до воспроизведения гипоксии с гиперкапнией, а также с гемической гипоксией, оказывает антигипоксическое влияние, превосходящее эффекты самого таурина. На модели аноксии сердца у крыс установлено **кардиопротективное** действие [59]. Противоишемическое действие препарата показано на модели экспериментального инфаркта у крыс по Селье [66].

Другие непротеиногенные аминокислоты. Из непротеиногенных аминокислот обращают внимание также на ГАМК и ее производные. Нейроны, синтезирующие ГАМК, более чувствительны к гипоксии и другим метаболическим нарушениям, чем другие нейроны центральной нервной системы [32].

Особую страницу в применении метаболитных средств открыли ГАМК и ее производные. Учитывая тот факт, что производные ГАМК плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, исследователи обратили внимание на производные γ -оксимасляной кислоты (ГОМК), которые

проникают хорошо. Первым таким соединением стал натрия оксibuтират, активирующий у пренатально алкоголизованных крысят гипотетические ГАМК-рецепторы. Вследствие этого происходит активация цГМФ. Подобный механизм отмечен у производного глутаминовой кислоты — нооглютила [35, 36]. Активация ГАМК-рецепторов приводит к повышению проводимости мембраны в отношении ионов хлора и центральных ГАМК-ергических синапсов. Практически все нейроны центральной нервной системы гиперполяризуются под влиянием ГАМК вследствие увеличения количества ионов хлора в тормозных синапсах. Считается, что ГАМК ответственна за торможение средней продолжительности в коре головного мозга и гиппокампе, в подкорковых ядрах, мозжечке, стволе головного мозга, а также в продолговатом и спинном мозге.

Препарат ГАМК — аминалон, гаммалон — выпускается в таблетках и капсулах по 0,25 г. Несмотря на то, что соединение не проходит через гематоэнцефалический барьер, аминалон восстанавливает процессы метаболизма головного мозга, повышает оксигенацию тканей мозга, способствует утилизации мозговой глюкозы и удалению из него токсичных продуктов метаболизма, улучшает кровоснабжение, обеспечивает нормализацию динамики нервных процессов в головном мозге, повышает продуктивность мышления, улучшает память, оказывает мягкое психостимулирующее действие, благоприятно влияет на восстановление движений и речи после нарушений мозгового кровообращения. Данный препарат способствует нормализации повышенного АД и уменьшению выраженности его клинических проявлений, обладает противосудорожной активностью. Аминалон показан при заболеваниях головного мозга, состояниях после перенесенного инсульта, травм, инфекций ЦНС, для восстановления памяти, внимания, речи, повышения двигательной и психической активности больных, для устранения головокружения и головной боли, при энцефалопатии, полиневрите, детском церебральном параличе, отставании в умственном развитии. Обычно назначают 6—12 капсул (таблеток) в сутки в 3 приема. Препарат малотоксичен и обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возможны диспептические явления, ощущения жара, нарушение сна, колебания АД [46].

Полученные М.В. Покровским [56] в экспериментах на наркотизированных собаках данные о влиянии аминалона и пирacetама на структуру коронарного кровотока во многом позволяют

объяснить благоприятное действие ГАМК-ергических средств на кровоснабжение очага ишемии в миокарде. Преимущественное увеличение систолической фракции коронарного кровотока и расширение крупных коронарных артерий под влиянием ГАМК приближает её к профилю коронаролитического действия нитроглицерина и препятствует злокачественному перераспределению кровотока в миокарде, а также развитию “феномена обкрадывания”.

В исследованиях М.В. Покровского [56] использовался новый методический подход, позволяющий оценить вклад снижения сопротивления экстраваскулярным сжатиям дилатированных коронарных сосудов (сосудистый компонент) при проведении нагрузочной пробы в условиях истощения расширительного резерва. Получены результаты, позволяющие иначе взглянуть на механизм антиангинального действия пирacetама и аминалона. Обнаружено, что пирacetам препятствует развитию “парадоксальной” реакции максимально дилатированных сосудов и повышает их способность сопротивляться экстраваскулярным сжатиям. При этом происходит выраженное снижение сегмента ST на эпикардиальной электрограмме, но не наблюдается уменьшения показателей, отражающих работу сердца. Аминалон, наоборот, не влияет на “сосудистый компонент”, но снижает левожелудочковое и диастолическое артериальное давление. Вероятно, это зависит от специфики действия препаратов на гладкомышечные элементы коронарных сосудов. Действительно, пирacetам увеличивает, а аминалон уменьшает выраженность гиперкалиевой контрактуры изолированных сегментов крупных коронарных артерий собак [77].

Результаты экспериментов на изолированных сегментах крупных коронарных артерий собак также свидетельствуют об отсутствии способности ГАМК-рецепторов к сосудистым эффектам аминалона и пирacetама, однако, возможность участия ГАМК-рецепторов и связанное с ними уменьшение выделения норадреналина, а также аденозинового механизма в сосудистом действии представляется весьма вероятной. Тем не менее, механизм различного влияния аминалона и пирacetама на тонус коронарных сосудов во многом остается неясным. В то же время, нельзя исключить и возможность реализации коронаролитического действия аминалона и пирacetама в отношении сосудов малого калибра путем ингибирования обратного захвата аденозина.

Как показали исследования М.В.Покровского [56], аминалон и пирацетам проявляют **кардиопротективное** действие, выражающееся в улучшении сократительной функции левого желудочка, уменьшении числа аритмии, снижении выделения лактата и отрицательных сдвигов системы лактат-пируват.

Наиболее вероятное объяснение механизма **кардиопротективного** действия аминалона и пирацетама заключается в том, что их применение на ранних стадиях развития ишемии позволяет сохранить достаточное количество АТФ для поддержания на необходимом уровне гомеостаза Ca^{2+} и Na^{+} [68].

Таким образом, вышеизложенные данные позволяют констатировать: ГАМК-ергические средства — аминалон и пирацетам — обладают депримирующим влиянием на нейрогенные нарушения коронарного кровообращения и активацию симпато-адреналовой системы, благоприятно изменяют структуру фазного коронарного кровотока, проявляют антиагрегационную активность, обладают выраженным антиангинальным действием, препятствуя пассивной податливости дилатированных сосудов экстраваскулярным сжатиям сократительного миокарда (пирацетам) и снижая работу сердца (aminaлон). При этом препараты проявляют антигипоксическое действие, служат дополнительным источником для ресинтеза АТФ путем включения в цепь метаболических реакций, называемых ГАМК-шунтом. Комплекс благоприятных патогенетически значимых эффектов ГАМК-ергических средств позволил В.И. Кресюну и соавт. [40] рекомендовать аминалон и пирацетам для клинических испытаний (по новым показаниям).

Известно, что ГАМК взаимодействует с нервными структурами, включенными в гемодинамический контроль и расположенными вблизи поверхности головного мозга. Микроинъекции ГАМК в отдельные ядра медиальной ретикулярной формации, вовлеченные в гемодинамический контроль, сопровождаются сдвигами уровня АД, гипотензивными или неоднозначными: гипо- и гипертензивными [37]. Отмечено, что ГАМК в дозах, близких к порговым, вызывает достаточно часто гипертензивные реакции АД. При увеличении применяемых доз ГАМК развиваются преимущественно гипотензивные реакции, хотя гипертензивные реакции при этом не исключаются полностью. Очевидно, главной причиной неоднородности сдвигов АД на микроинъекции ГАМК в ядра продолговатого мозга является функциональная неоднозначность включенных в

гемодинамический контроль нервных структур продолговатого мозга, обладающих различным порогом активации. Угнетая тормозные нейроны, ГАМК способствует гипертензии, а угнетая возбуждающие нейроны — гипотензии.

Следствием микроинъекций ГАМК в ядра медиальной ретикулярной формации является угнетение соматосимпатических рефлексов, симпатической активности в почечном нерве и подавление сосудистых реакций, возникающих при растяжении стенок каротидных синусов [34]. Точкой приложения ГАМК на сосудистые рефлексы с хемо- и механорецепторов синоаортальной рефлексогенной зоны является область парамедианных ретикулярных ядер, моносинаптически связанных с рецепторами каротидных синусов и дуги аорты, на том основании, что микроинъекции ГАМК в эти ядра подавляют гипотензивные сосудистые реакции, возникающие при растяжении стенок каротидных синусов.

После введения ГАМК в нейронные структуры хемочувствительной области вентролатеральной поверхности продолговатого мозга (ВЛППМ) отмечено закономерное угнетение фоновой активности в постганглионарных волокнах почечного нерва, снижение уровня АД и ЧСС, а также угнетение системных рефлекторных реакций [34].

С целью оценки влияния ГАМК на рефлекторные механизмы регуляции сосудистого тонуса проанализировано влияние микроинъекций ГАМК в хемочувствительную область ВЛППМ на прессорный синокаротидный рефлекс [62]. Наблюдается закономерное ослабление гипертензивной реакции, вызванной билатеральным пережатием общих сонных артерий. ГАМК дозой 250—500 мкмоль, введенной в ГАМК-цептивную область ВЛППМ во время максимального проявления прессорного синокаротидного рефлекса, полностью угнетает его в течение 1 мин.

Учитывая тот факт, что реализация тормозного действия ГАМК на нейронные структуры ВЛППМ достигается ее взаимодействием с соответствующими рецепторами, возможность их наличия в исследуемой области изучена с помощью введения конкурентного антагониста рецепторов ГАМК — бикикуллина. Микроинъекции 1 мкл бикикуллина в ГАМК-цептивную область ВЛППМ приводят к зависимому от дозы усилению импульсной активности в почечном нерве и повышению уровня АД. Данное исследование позволяет уточнить, что ГАМК оказывает угнетающее влияние на активность нейронных структур ВЛППМ посредством ГАМК_d-рецепторов [58].

Локальные аппликации ГАМК на промежуточную область вентральной поверхности продолговатого мозга приводят к снижению АД, ЧСС, дилатации сосудов почки и скелетных мышц [34]. В этой области вентролатеральной поверхности продолговатого мозга локализованы основные синапсы барорефлекторного рецепторного пути, которые являются ГАМК-ергическими и размещены на глубине 2 мм от поверхности тела.

У кошек после введения ГАМК в нейронные структуры мозга закономерно усиливается симпатическая активность в периферических нервах (почечном и нижнем сердечном), повышается уровень АД и ЧСС и возрастает сократительная активность миокарда. Конкурентный антагонист рецепторов ГАМК бикикуллин, инъецированный в структуры нейронов, угнетает фоновую симпатическую активность в постганглионарных волокнах почечного и нижнего сердечного нервов, и уровень АД снижается [37].

Микроинъекции ГАМК в каудальную часть ядра, принимающего непосредственное участие в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы солитарного тракта, на расстоянии 0,5—1,0 мм ростральнее обеих сопровождаются угнетением симпатической активности в почечном нерве, снижением сопротивления периферических сосудов, достаточно выраженным падением АД.

Введение в ядро солитарного тракта блокатора обратного захвата ГАМК-нйепекотовой кислоты приводило к повышению АД. С целью выяснения типа ГАМК-рецепторов, опосредующих этот эффект, наркотизированным и обездвиженным крысам вводили в ядро солитарного тракта баклофен, что приводит к повышению АД. Изменения АД, вызванные баклофеном, не блокируются и не ослабляются введением блокатора ГАМКд-рецепторов бикикуллина. На этом основании сделано заключение, что повышение АД, вызываемое усилением синаптического действия ГАМК в ядре солитарного тракта, опосредуется, по-видимому, ГАМКв-рецепторами [13].

Посредством ГАМКв-рецепторов ядра солитарного тракта модулируется барорефлекторный рефлекс: электростимуляция аортального депрессорного нерва приводит к снижению АД и ЧСС. Эти эффекты снимаются при введении в ядро солитарного тракта баклофена. Блокада же ГАМКв-рецепторов селективным антагонистом CGP-35348 способствует снижению АД и уменьшению ЧСС [54].

После двусторонних инъекций мусцимола в ядро солитарного тракта анестезированных крыс АД, ЧСС и активность почечного нерва возрастают. При введении бикикуллина все эффекты подавляются. Брадикардия и симпатингибирование, вызванные инъекцией фениэфрина, а также тахикардия и симпатикотония на введение нитропруссиды натрия снимаются после инъекции в ядро солитарного тракта мусцимола.

Представленные данные свидетельствуют о наличии в пределах ядра солитарного тракта чувствительных к ГАМК нейронов, а в целом ГАМК-ергическая система и на этом уровне осуществляет регуляцию сердечно-сосудистой системы.

ГАМК оказывает блокирующее влияние на афферентные потоки болевых импульсов, в том числе и от ишемизированного миокарда [54], которое может препятствовать формированию очага возбуждения в коре больших полушарий, ответственного за возникновение аритмий сердца.

Установлено, что ГАМК (10^{-8} — 10^{-4} моль·л⁻¹) активирует Mg²⁺-АТФазу мозга рыб. На основании этого авторы предполагают функциональное взаимодействие аниончувствительной Mg²⁺-АТФазы с ГАМК-рецепторами [47].

Система ГАМК вовлекается в формирование наркотической толерантности и зависимости. В экспериментах на мышах введение фенибута и других ГАМК-позитивных средств дозой 10—100 мг·кг⁻¹ подкожно 2 раза в день в течение 8 сут с морфином влияет на формирование зависимости, вместе с тем снижает проявления абстиненции [7].

ГАМК находится не только в центральной нервной системе, но и в периферическом, и в вегетативном ганглиях. Участие ее в регуляции функций периферической нервной системы в настоящее время не вызывает сомнений.

Имеются данные о том, что ГАМК тормозит проведение возбуждения в верхнем шейном, нижнем брыжеечном и узловом ганглиях. В то же время было установлено облегчающее влияние ГАМК на проведение возбуждения в верхнем шейном узле и ганглиях солнечного сплетения и затруднение передачи в звездчатом ганглии. Доза ГАМК 100—500 мг·кг⁻¹ вызывает увеличение амплитуды вызванных потенциалов постганглионарных волокон верхнего шейного симпатического узла и ганглиев солнечного сплетения при частоте преганглионарной стимуляции 5—15 имп·с⁻¹, однако, при увеличении частоты стимуляции (20—50 имп·с⁻¹) в некоторых случаях было зафиксировано уменьшение амплитуды вызванных потенциалов ниже исходного уровня.

В части опытов отмечено уменьшение амплитуды вызванных потенциалов при всех частотах преганглионарной стимуляции [54]. В звездчатом узле дозы ГАМК $100\text{--}500\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ уменьшают ответы в нижнем сердечном нерве, вызванные суб- и супраксимальной активацией преганглионарных волокон.

В литературе имеется небольшое количество данных о прямом миотропном влиянии ГАМК на сосуды. В опытах на изолированных сосудах показано, что ГАМК (в разведении $1\cdot 10^{-3}$ моль \cdot л $^{-1}$) не изменяет тонуса брюшной аорты, общей подвздошной и верхней брыжеечной артерии. Однако в последние годы получены данные о влиянии ГАМК на сократительную активность аорты. Под влиянием ГАМК происходит расслабление изолированного сосудистого лоскута после серотонинового спазма. Бикукуллин предупреждает этот эффект [54]. Не исключено, что изменение сосудистого тонуса под влиянием ГАМК обусловлено наличием ГАМК-рецепторов в стенке аорты, через которые осуществляется данный эффект.

Агонисты как ГАМК $_d$ (мусцимол, габоксадол и изонипекотад), так и ГАМК $_v$ (баклофен)-рецепторов обладают выраженным нейропротекторным действием при полной ишемии головного мозга. Антагонисты ГАМК $_d$ -рецепторов — бикукуллин и пикротоксин — снижают эффект мусцимола, а антагонисты ГАМК $_v$ -рецепторов — гидроксисаклофен и аминовалерат — эффект баклофена. ГАМК-ергические вещества защищают головной мозг через оба типа ГАМК-рецепторов. Эффект ГАМК-агонистов является центральным. Кардиоваскулярные эффекты ГАМК обусловлены ее влиянием на центральные и периферические механизмы регуляции кровообращения [64].

Создан ряд лекарственных препаратов на основе ГАМК и ее производных: натрия оксипутират, лития оксипутират, аминалон (гаммалон), гамибетал, фенибут, лиоресаль (баклофен), пиррацетам, пикамилон, карфедон (Л-49) и другие [15].

Натрия оксипутират ($200\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$) и глио-6 ($100\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$) у крыс с инфарктом миокарда при длительном внутрибрюшинном введении в течение 21 дня при нагрузке объемов нормализуют реакцию ускорения кровотока в аорте и увеличивают выживаемость крыс. N-Никотинольные производные глутаминовой и γ -аминомасляной кислот обладают выраженными транквилизирующими свойствами без миорелаксантного компонента [1].

Натрия оксипутират вызывает снижение активности карбоксипептидазы H и ангиотензин-превращающего фермента в гипофизе, гипоталамусе и стриатуме. Предполагается, что одним из механизмов влияния ГАМК на уровень нейропептидов является изменение активности ферментов обмена биологически активных пептидов [12].

Препарат натрия оксипутирата выпускают в ампулах по 10 мл (10 %-й раствор). Натрия оксипутират по строению близок к ГАМК, но лучше преодолевает гематоэнцефалический барьер. Оказывает наркотическое, седативное, снотворное, миорелаксирующее, антигипоксическое, ноотропное действие. Применяют в анестезиологии для неингаляционного однокомпонентного наркоза, вводного и базисного наркоза, послеоперационного психоза, при тяжелых гипоксических состояниях, в офтальмологии при первичной открытоугольной глаукоме, в неврологии и психиатрии при токсическом и травматическом повреждении ЦНС, невротических расстройствах, психозах, нарушениях сна [31].

При быстром внутривенном введении возможны психомоторное возбуждение, нарушение ритма, дыхания, тошнота, рвота, сонливость, гипокалиемия. Натрия оксипутират противопоказан при гипокалиемии, тяжелом токсикозе беременных с гипокалиемией и гипертензивным синдромом, миастении.

На модели ожогового шока у кроликов показано, что добавление к изотоническому раствору NaCl натрия оксипутирата ($100\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$), который начинали вводить животным через 30 мин после травмы, способствует менее выраженным нарушениям гемодинамических показателей кислородного режима организма, чем при введении изотонического раствора. Сочетанное применение лития оксипутирата и изотонического раствора способствует нормализации потребления тканями кислорода и вызывает полную коррекцию возникающего ацидоза. Более выраженный эффект литиевой соли, по сравнению с натриевой, связывают с кардиопротекторными свойствами лития. Считают, что лития оксипутират представляет интерес как эффективное средство при инфузионной терапии ожогового шока [39].

В экспериментах на белых крысах изучена сравнительная эффективность лития оксипутирата в дозах $20, 100\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ с эмоксипином ($5, 20, 100\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$) и пикамилоном ($20, 100\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$) при внутрибрюшинном введении за 30—40 мин до воспроизведения ишемии мозга и через 3—

5 мин после начала реперфузии. Лития оксибутират оказывает, как и эмоксипин, профилактическое и лечебное действие, предупреждает развитие постишемических цереброваскулярных феноменов. По цереброваскулярной активности лития оксибутират превосходит эмоксипин и пикамилон. Механизм действия связывают с антиоксидантными свойствами, уменьшением уровня внутриклеточного кальция за счет его депонирования внутриклеточными структурами [55].

Производные ГАМК, обладая разносторонним эффектом, широко вошли в клиническую практику [4]. На строфантиновой, хлоркальциевой и хлоридбариевой модели аритмий лития оксибутират ($0,55\text{—}3,2\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ по катиону) по активности и широте терапевтического действия превосходит лития хлорид и известные препараты. Механизм действия при хлоридкальциевой аритмии связан со свойством подавлять повышенную активность катехоламиновых структур, угнетать синтез и выброс катехоламинов, усиливать обратный захват. Эффект препарата при строфантиновой аритмии обусловлен влиянием на экстракардиальный адренергический аппарат [14].

Действие лития оксибутирата многогранно. Лития оксибутират при длительном назначении вызывает неоднозначные изменения в обмене центрального серотонина, потенцирует действие этого медиатора на электрогенез стриарного тела. Лития оксибутират при однократном введении кроликам ($10\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$, внутривенно) оказывает превентивное действие в отношении эффектов стимуляции дорсального ядра на электрогенез коры и подкорковых структур. При длительном введении (7 дней, $10\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$, ежедневно, внутримышечно) предупреждает влияние стимуляции шва на электрогенез этой структуры и моторной коры, но усиливает его в отношении электрогенеза миндаины, гиппокампа, таламуса и хвостового ядра [60].

Препарат оказывает профилактическое и терапевтическое действие на микроциркуляцию. Профилактическое введение натрия оксибутирата приводит к относительному восстановлению кровотока в слизистой оболочке защечного мешка хомячка в постишемическом периоде, кровоток ускоряется, не наблюдается агрегация тромбоцитов в капиллярах, стаз, краевое стояние, экстравазация эритроцитов из венул. Уменьшается процент дегранулированных тучных клеток. При терапевтическом применении оксибутирата лития кровотоки в слизистой части частично восстанавливаются, сначала в венулах, а затем в капиллярах и артериолах. Процент дег-

ранулированных тучных клеток ниже по сравнению с животными, не получавшими лития оксибутирата. При профилактическом введении лития оксибутират способен предупреждать расстройства микроциркуляции в постишемическом периоде. При терапевтическом применении препарат частично купирует эти нарушения. Противоишемический эффект лития оксибутирата также связан с тем, что он блокирует эффекты физиологически активных веществ, оказывает мембраностабилизирующее действие на мембраны тучных клеток. Рационально его сочетание с индометацином [11] и антагонистами кальция [30].

Уменьшение высвобождения из тучных клеток гистамина вследствие ограничения процесса дегрануляции введением оксибутирата лития может являться одним из механизмов нормализации микроциркуляции и сосудистой проницаемости.

Благоприятный эффект на систему микроциркуляции может оказывать и уменьшение высвобождения серотонина из тучных клеток, так как блокада серотонинергической системы формирует гипоксическую резистентность организма. Одним из основных последствий гипоксии является увеличение выброса катехоламинов из адренергических окончаний, что влечет за собой активацию липолиза. Показано, что ионы лития препятствуют этому выбросу. Следовательно, оксибутират лития может тормозить выброс катехоламинов, что уменьшает активацию липолиза и снижает пероксидное окисление липидов. Подобные свойства оксибутирата лития показаны в отношении коррекции острой гипоксии мозга в условиях эксперимента [9, 10]. Указанные механизмы защитного влияния лития оксибутирата могут лежать в основе относительной нормализации кровотока после снятия жгута. Возможно назначение лития оксибутирата с другими антигипоксантами для профилактики и лечения сосудистых расстройств, вызываемых накладыванием жгута.

Результаты исследований, проведенных В.А.Тихоновым [65], свидетельствуют о том, что лития оксибутират и лития хлорид оказывают центральное антиаритмическое действие, при этом более выраженный эффект отмечен под влиянием первого, тогда как новокаинамид, хинидин, тримекан и лидокаин не проявляют заметной активности. Так, в экспериментах на предупреждение центральной аконитиновой аритмии лития оксибутират при внутривенном введении кошкам в 1,8 раза (по катиону в 3,3 раза) активнее лития хлорида, антиаритмический ин-

декс первого ранен 30,2, второго — 11,6. По способности устранять этот вид аритмии соли лития были равнозначны, однако по катиону лития оксibuтират в 2 раза превосходил лития хлорид; антиаритмический индекс первого составил 16,8, второго — 10,7.

Лития оксibuтират при введении внутривенно в виде 4 % раствора в дозе 24 мг·кг⁻¹ предупреждает развитие центральной аконитиновой аритмии у 20 % кошек каждой серии опытов, а в дозе 48 мг·кг⁻¹ соответственно у 80 и 100 % животных. Инъектирование лития оксibuтирата в 4-й желудочек мозга на фоне развившейся аконитиновой аритмии вызывает четкий антиаритмический эффект (нарушения ритма сердца исчезали на “кончике иглы”).

В опытах по предупреждению центральной строфантиновой аритмии только лития оксibuтират (внутривенно) оказывает антиаритмическое действие.

Применение лития оксibuтирата при развившейся центральной строфантиновой аритмии также выявило его антиаритмическую активность. Лития хлорид в этой серии опытов только в дозе 37,5 мг·кг⁻¹ оказывал кратковременное (1—2 мин) антиаритмическое действие. Лития оксibuтират при внутривенном введении на фоне центральной аритмии, вызванной бария хлоридом, приводит к нормализации ритма сердца.

Учитывая тот факт, что центральные аритмии связаны с передачей патологической импульсации по экстракардиальным нервам к сердцу, исследовано влияние лития оксibuтирата на эффекты стимуляции этих нервов. Показано, что лития оксibuтират (25 мг·кг⁻¹, внутривенно) не оказывает влияния на эффекты стимуляции блуждающего и нижесердечного нервов [14]. Отсутствие влияния препарата на передачу импульсов по экстракардиальным нервам дает основание считать, что его антиаритмическое действие при центральных аритмиях не реализуется путем нарушения проведения импульсов по этим нервам.

При сопоставлении центральных антиаритмических эффектов лития оксibuтирата и лития хлорида обращает на себя внимание также роль аниона. При использовании в качестве аниона ГОМК антиаритмический эффект Li⁺ более выражен. Это согласуется с данными о том, что такое сочетание катиона и аниона, которое имеет место у лития оксibuтирата, способствует взаимному потенцированию центрального действия обеих частей молекулы. Кроме того, известно,

что ГОМК способна оказывать антигипоксическое действие [30], усиливать ГАМК-ергические тормозные процессы [41].

Центральное антиаритмическое действие лития оксibuтирата и лития хлорида может быть связано со значительной кумуляцией их в гипоталамусе [54], его депримирующим влиянием на корковые и стволовые структуры головного мозга [60], принимающие участие в процессах, приводящих к нарушению сердечного ритма. Не исключается действие солей лития непосредственно на кардиоваскулярные нейроны “сердечного центра” продолговатого мозга, в которых, по видимому, преимущественно формируются импульсы, влияющие на ритм сердца [16].

При исследовании влияния лития оксibuтирата на аритмии периферического происхождения (строфантиновую, хлоридкальциевую и хлоридбариевую) также показано, что при строфантиновой аритмии у кошек лития оксibuтират (внутривенно) обладает более выраженной антиаритмической активностью, чем лития хлорид и хинидин. Лития оксibuтират отличается от этих веществ большим индексом антиаритмического действия, который, соответственно, равен 18,5, 8,7 и 6,0.

Лития оксibuтират при внутривенном введении в виде 4 %-го раствора и таблеток также ослабляет токсическое действие строфантина. При этом таблетки лития оксibuтирата по активности не уступали его раствору. Так, аритмогенная доза строфантина на фоне 4 %-го раствора лития оксibuтирата составляла $0,35 \pm 0,06$ мг·кг⁻¹ ($P < 0,05$, 76,8 %), летальная — $0,41 \pm 0,049$ мг·кг⁻¹ ($P > 0,05$, 34,9 %); при использовании препарата в виде таблеток аритмогенная доза строфантина составила $0,318 \pm 0,043$ мг·кг⁻¹ ($P < 0,05$, 61,0 %), летальная — $0,434 \pm 0,039$ мг·кг⁻¹ ($P < 0,02$, 43,0 %), тогда как в контроле они были, соответственно, $0,198 \pm 0,01$ и $0,304 \pm 0,008$ мг·кг⁻¹.

Менее значимую активность на строфантиновой модели аритмии проявляют традиционные антиаритмики. Так, лидокаин в дозе 5 мг·кг⁻¹ не оказывает заметного антиаритмического действия, а в дозе 10 мг·кг⁻¹ лишь в 20 % случаев нормализует ритм. Изоптин в дозах 0,5 и 1 мг·кг⁻¹ вызывает кратковременный (на 5—10 мин) антиаритмический эффект; применение его в дозе 2 мг·кг⁻¹ приводит к утяжелению аритмии, которая через 7—15 мин после введения препарата заканчивается гибелью 60 % животных. Новокаинамид в дозах 20, 40 и 60 мг·кг⁻¹ строфантиновую аритмию не устраняет.

Вместе с тем показано, что лития оксибутират обладает защитным действием и при интоксикации другим гликозидом — целанидом. Так, аритмогенная доза последнего на фоне предварительного внутривенного введения лития оксибутирата в дозе $40 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ составила $0,5 \pm 0,05 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ ($P < 0,01$, 150 %) против $0,2 \pm 0,04 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ в контроле, летальная — $0,67 \pm 0,09 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ ($P < 0,01$, 86,1 %) против — $0,36 \pm 0,02 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$.

Высокая активность лития оксибутирата при гликозидной аритмии, по-видимому, обусловлена как демпримирующим влиянием его на экстракардиальный адренергический аппарат, так и свойством препятствовать образованию в миокарде физиологически активных комплексов кальций-гликозид. Поскольку лития оксибутират в антиаритмических дозах повышает активность сукцинатдегидрогеназы в сердечной мышце [57], не исключена возможность положительного влияния препарата на ферментативные процессы, связанные с метаболическими нарушениями при интоксикации сердечными гликозидами.

Антиаритмическое действие лития оксибутирата в условиях хлоридкальциевой аритмии у мышей и крыс проявляется в значительно меньших дозах, чем при строфантиновой аритмии у кошек.

В опытах на мышцах лития оксибутират в пересчете на катион не только активнее лития хлорида, новокаинамида, хинидина, но и активнее этмозина, тримекаина, лидокаина и, что особенно важно, изоптина, являющегося антагонистом ионов Ca^{2+} . Лития оксибутират, в отличие от взятых для сравнения препаратов, имеет более высокий антиаритмический индекс, равный 121,1, против 39,9; 1,8; 3,4; 4,2; 9,7; 5,0 и 3,0 для лития хлорида, новокаинамида, хинидина, этмозина, тримекаина, лидокаина и изоптина соответственно.

В значительной мере проявляется антиаритмическое действие лития оксибутирата в условиях хлоридкальциевой аритмии (фибрилляции) и в опытах на крысах. В этой серии опытов препарат также превосходит по активности все параллельно изучаемые препараты. Его антиаритмический индекс составляет 80,1, в то время как у лития хлорида, новокаинамида, хинидина и изоптина последний, соответственно, равен 55,0; 10,6; 6,2 и 9,8. Лидокаин в дозе $10 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ предупреждает фибрилляцию желудочков сердца только у одной крысы, аналогичная эффективность препарата отмечена и при применении его в дозе $20 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ (по 7 опытов с каждой дозой).

Лития оксибутират как при внутривенном, так и при внутрижелудочном (в виде раствора и таблеток) введениях проявляет высокую противofiбрилляционную (при хлоридкальциевой фибрилляции желудочков сердца) активность [19].

Выраженное превентивное действие лития оксибутирата при хлоридкальциевой фибрилляции сердца, вероятно, обусловлено его способностью: нормализовать электрофизиологические процессы не только нейрональной (ионы Li^+ проникают через натриевые каналы и интерферируют с ионами Ca^{2+}), но и миокардиальной (типичных и атипичных миоцитов) мембран; ослаблять действие токсических доз кальция хлорида; уменьшать содержание гликогена в миокарде и особенно в его проводящей системе.

Известно, что в генезе хлоридкальциевой аритмии значительное место принадлежит адренергической системе, в частности экстракардиальному аппарату. Полагают, что ионы Ca^{2+} не только модулируют освобождение норадреналина из функциональных депо окончаний симпатических кардиальных нервов и оказывают влияние на процессы обратного захвата, но и увеличивают сродство адренорецепторов миокарда к медиатору. По-видимому, в механизме антиаритмического действия лития оксибутирата в условиях хлоридкальциевой аритмии важная роль принадлежит способности Li^+ подавлять повышенную активность катехоламинергических структур угнетать синтез и выброс катехоламинов и усиливать их обратный захват.

В условиях хлоридбариевой аритмии у кроликов лития оксибутират (по катиону) был также более активен, чем новокаинамид, хинидин и изоптин. Лития оксибутират имеет и больший антиаритмический индекс — 20,8, против 5,6 и 3,6 для новокаинамида и хинидина соответственно. Лития хлорид в дозах 50, 60 и $70 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ не оказывает заметного действия. Изоптин в дозах 1,5 и $2,5 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ вызывает кратковременный (2—5 мин) антиаритмический эффект.

Известно, что ионы Ba^{2+} , снижая в диастолической части сердечного цикла проводимость сарколеммы для ионов K^+ , способствуют тем самым преобладанию потока ионов Na^+ , мигрирующих из межклеточного пространства в саркоплазму миоцитов. Вместе с тем показано, что нейротропные вещества центрального действия на хлоридбариевой модели аритмии проявляют большую активность, чем антиаритмические средства (новокаинамид, хинидин). По всей вероятности, хлоридбариевая аритмия не только служит про-

явлением местных процессов в миокарде, но и связана с влиянием бария хлорида на центральные механизмы регуляции сердца. Установленный нами факт, что лития оксибутират обладает выраженной антиаритмической активностью при аритмиях центрального происхождения, и в первую очередь при хлоридбариевой, дает основание полагать, что в антиаритмическом действии лития оксибутирата в условиях периферической хлоридбариевой аритмии важная роль принадлежит его центральным механизмам.

Лития оксибутират не изменяет рефракторный период изолированного ушка сердца морской свинки [69].

При внутривенном введении лития оксибутирата (методом биологического титрования) в дозе $44,7 \pm 5,86$ мг·кг⁻¹ устранения предсердной формы аритмии у собак не было достигнуто.

Таким образом, лития оксибутират (по катиону) и взятые для сравнения препараты по активности можно расположить в следующий ряд: при строфантиновой аритмии у кошек — лития оксибутират > лития хлорид > хинидин > изоптин > лидокаин; при хлоридкальциевой аритмии у мышей — лития оксибутират > изоптин > лития хлорид > тримекаин = лидокаин = этмозин > хинидин > новокаинамид, у крыс — лития оксибутират > изоптин = лития хлорид > хинидин = новокаинамид; при хлоридбариевой аритмии у кроликов — лития оксибутират > хинидин > новокаинамид > изоптин.

Анализ функций наклона прямых (по критерию параллелизма) зависимости доза—эффект показал их параллельность, что дает основание предположить однотипность антиаритмических эффектов лития оксибутирата и взятых для сравнения препаратов.

Лития оксибутират по широте терапевтического действия значительно превосходит известные антиаритмические средства [57].

При исследовании противофибрилляторных свойств лития оксибутирата в условиях высокой перевязки коронарной артерии препарат при внутривенном введении в дозе 54 мг·кг⁻¹ (по катиону 3,4 мг·кг⁻¹) предупреждает развитие фибрилляции желудочков сердца у 5 из 7 собак, тогда как в контроле имеет место у 15 из 16 животных.

Наряду с этим, с помощью эпикардиальных электрограмм, обнаружено, что у собак, получавших лития оксибутират, переход от повышения сегмента ST к его снижению при передвижении электрода от центра ишемического участка к пограничной зоне был постепенный в 2-х слу-

чаях. Повторное (на 2-й день) введение лития оксибутирата в дозе 54 мг·кг⁻¹ приводит к нормализации (на 5—10 мин) имевшего место нарушения сердечного ритма.

Как известно, литий снижает тканевое дыхание и потребление организмом кислорода, расширяет коронарные сосуды. Натрия оксибутират обладает антиангинальными свойствами. Еще более выраженную активность в этом направлении проявляет лития оксибутират. Это дает основание полагать, что противофибрилляторное действие лития оксибутирата детерминировано снижением потребления миокардом кислорода [14], которое, вероятно, влечет за собой повышение функциональной активности интеркоронарных анастомозов.

Лития хлорид в дозе 54 мг·кг⁻¹ (по катиону 6,2 мг·кг⁻¹) не проявляет существенного влияния на развитие фибрилляции желудочков сердца.

Новокаинамид в дозе 50 мг·кг⁻¹ оказывает слабое противофибрилляторное действие, которое отмечено у 3 собак из 7.

В опытах на изолированном сердце лития оксибутират оказывает менее выраженное депримирующее действие на сократительную деятельность миокарда, чем изоптин; предупреждает развитие фибрилляции желудочков сердца при нарушениях электролитного баланса; по способности оказывать противофибрилляторное действие в условиях избытка ионов Ca²⁺ и дефицита ионов K⁺ уступает изоптину.

Лития оксибутират ($1 \cdot 10^{-6}$ г·мл⁻¹) подавляет положительное инотропное действие адреналина, оказывает превентивное и купирующее действие на аритмии, индуцированные моноиодацетатом, меди сульфатом и кадмия хлоридом; не проявляет заметного влияния на нарушения сократительной функции сердца, связанные с применением фтористого натрия, транс-аконитовой кислоты, малоната натрия, цианистого натрия и 2,4-динитрофенола.

Вместе с тем показано, что лития оксибутират, а также натрия оксибутират и лития хлорид проявляют защитное действие при отравлении крыс прозеринном, при этом лития оксибутират превосходит суммарное антидотное действие лития хлорида и натрия оксибутирата; потенцирует защитный эффект атропина. В результате микрокалориметрии и ЯМР-спектроскопии установлено, что лития оксибутират образует комплексы *металл-хелат* в большей мере с Ca²⁺ и Mg²⁺, в меньшей — с Na⁺ и K⁺.

Полученные данные дают основание полагать, что в антиаритмическом действии лития ок-

сибутирата определенную роль играет его депримирующее влияние на фосфорилазную систему (фосфорилазу), способность активировать ферменты Эмбдена—Мейергофа (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу) и пентозного цикла (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу и 6-фосфоглюконатдегидрогеназу), а также образовывать комплексы главным образом с ионами Ca^{2+} и Mg^{2+} .

Не исключено взаимодействие лития оксибутирата с SH-группами различных ферментных и других белковых структур сердца (опыты с моноiodоацетатом, кадмия хлоридом и прозеринном), что может также иметь важное значение, особенно при гликозидных интоксикациях, которые сопровождаются снижением в миокарде SH-групп.

Учитывая то обстоятельство, что лития оксибутират подавляет кардиотропную активность “стрессового гормона” — адреналина, прямо или опосредованно влияющего на активность липаз, фосфорилаз, интенсивность пероксидного окисления липидов ПОЛ, т. е. на основные процессы, ответственные за обновление липидного бислоя мембран, можно полагать, что данный препарат, подобно ГОМК, снижает активность ПОЛ при ишемическом поражении сердечной мышцы (окклюзии коронарной артерии), что может иметь отношение к развитию фибрилляции желудочков сердца и уменьшению размеров инфаркта миокарда. Однако это положение нуждается в экспериментальной проверке.

Антидотное действие лития оксибутирата и близких к нему веществ — натрия оксибутирата и лития хлорида — может быть связано с их способностью проявлять антигипоксантающее и центральное нейротропное (седативное и миорелаксантающее) действие.

Лития оксибутират при внутривенном введении кошкам в дозе $54 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (по катиону $3,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) не вызывает статистически достоверных изменений сердечной деятельности и состояния гемодинамики. При этом препарат не оказывает также существенного влияния на атриоventрикулярную и внутрижелудочковую проводимость.

Лития оксибутират в опытах на различных видах животных обладает выраженным антиаритмическим действием при нарушениях сердечного ритма центрального и периферического происхождения, имеет большую широту терапевтического действия.

Кроме того, лития оксибутират ($1,5—3,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ по катиону) при внутривенном и энтеральном введениях в виде растворов и таблетиро-

ванной массы способен устранять нарушения сердечного ритма центрального происхождения, вызванные инъекцией в 4-й желудочек мозга аконитина, бария хлорида и строфантина, превосходя (на аконитиновой модели аритмии) лития хлорид по активности и широте терапевтического действия в 2,0—3,3 и 1,6—2,6 раза соответственно; новокаинамид, хинидин, тримекаин и лидокаин не проявляют заметной активности. При аритмиях периферического генеза и фибрилляции желудочков сердца, вызванных внутривенным введением токсических доз строфантина, целанида, кальция хлорида и бария хлорида, а также высокой окклюзией коронарной артерии, лития оксибутират ($0,55—3,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ по катиону) при внутривенном и энтеральном введениях в виде растворов и таблетированной массы превосходит лития хлорид, хинидин. Лития оксибутират ($3,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ по катиону) не вызывает существенных изменений сердечной деятельности и состояния системной гемодинамики, что выгодно отличает его от традиционных антиаритмических средств. Антиаритмическое действие лития оксибутирата, по-видимому, связано с его депримирующим влиянием на фосфорилазную систему и активирующим — на углеводный обмен (пентозный цикл). Последнее, в определенной мере, обуславливает кардиотоническое действие препарата в условиях нарушения утилизации углеводов через пентозный цикл. Важное место в реализации антиаритмического и противофибрилляторного действия лития оксибутирата, по-видимому, принадлежит также его способности повышать содержание SH-групп и вступать в комплексообразование с ионами Ca^{2+} . Лития оксибутират, натрия оксибутират и лития хлорид оказывают защитное действие при отравлении прозеринном; антидотный эффект лития оксибутирата превосходит суммарное действие лития хлорида и натрия оксибутирата. Новый тип потенцирования, наблюдаемый при введении атропина и лития оксибутирата, указывает на целесообразность применения данной комбинации для терапии отравлений прозеринном. Лития оксибутират (20 %-й раствор в ампулах по 2 мл и таблетки по 0,5 г) может быть рекомендован для клинического изучения в качестве антиаритмического и противофибрилляторного средства. Изыскание антиаритмических препаратов среди производных γ -оксимасляной кислоты и солей лития представляется нам перспективным.

В ряду исследованных А.В. Уваровым [67] 13 производных ГАМК выявлено 3 вещества:

бромистоводородная соль бензиламида 4-окси-3-N(1-карбоксиэтил)бензиламинобутановой кислоты (III), гемисукцинат 3-[N-(5-нитрофурурил)бензиламино]-4-окси-N-бензилбутанамида (VI) и гемисукцинат бензиламида 3-бензиламино-4-оксимасляной кислоты (VII), проявляющие выраженное антиаритмическое (VII) и антиангинальное (VII, IV, III) действие; из них особого внимания заслуживает VI, которое было избрано для дальнейшего исследования. Учитывая то обстоятельство, что калиевая соль N-сукцин- α ,l-триптофана (суфан) является перспективным веществом, обладающим кардиотоническим действием [20], оно было также взято А.В. Уваровым [67] для углубленного изучения выявленной у него в процессе скрининга антиангинальной активности.

В опытах на аконитовой модели аритмий соединение VII ($ED_{50} = 0,0038 \text{ мМ}\cdot\text{кг}^{-1}$) по антиаритмической активности в 2,42 раза превосходит кордарон ($ED_{50} = 0,0092 \text{ мМ}\cdot\text{кг}^{-1}$), сопоставимо с этацизином ($ED_{50} = 0,0031 \text{ мМ}\cdot\text{кг}^{-1}$), в 2,10 раза уступает аллапенину ($ED_{50} = 0,0016 \text{ мМ}\cdot\text{кг}^{-1}$); антиаритмический индекс VII составляет 60,3, кордарона, этацизина и аллаленина — 42,9; 4,3 и 5,8 соответственно.

При нарушениях сердечного ритма, индуцированных адреналином, соединение VII ($ED_{50} = 0,0038 \text{ мМ}\cdot\text{кг}^{-1}$) по антиаритмической активности в 1,42 и 2,0 раза превосходит хинидин ($ED_{50} = 0,0054 \text{ мМ}\cdot\text{кг}^{-1}$) и изоптин ($ED_{50} = 0,0077 \text{ мМ}\cdot\text{кг}^{-1}$); антиаритмический индекс VII равен 59,9, хинидина и изоптина — 12,9 и 4,1 соответственно.

Соединение VII устраняет трепетание предсердий собак, вызываемое механическим повреждением синусового узла и последующим раздражением предсердий электрическим током в условиях интактного и ишемизированного миокарда соответственно в дозах $3,82 \pm 1,25$ и $5,47 \pm 1,62 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$, против $9,20 \pm 1,67$ и $12,32 \pm 2,53 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ для этмозина, превосходя в этом отношении последний в 1,9 и 1,8 раза.

При пароксизмальной желудочковой экстрасистолии (ПЖЭ) у собак, индуцированной адреналином в условиях инфаркта миокарда, соединение VII в дозе $2,5 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ оказывало превентивное антиаритмическое действие в трех опытах из шести, в остальных экспериментах ПЖЭ хотя и возникала, однако в 27,9 раза была менее продолжительной, чем в контроле. Соединение VII в отмеченной дозе не проявляло купирующего влияния на ПЖЭ. Использование VII в дозе $5 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ приводило к выраженному купированию ПЖЭ, которое отмечалось сразу же (на

“кончике иглы”) после введения вещества в двух опытах из шести, а в остальных экспериментах — спустя 12—32 с.

При аритмиях, вызванных строфантоном в условиях инфаркта миокарда, соединение VII в дозе $5 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ спустя $1,0 \pm 0,2$ мин после введения устраняло нарушения сердечного ритма, включая изменения атриовентрикулярной проводимости. Продолжительность антиаритмического действия VII составляла $22,0 \pm 2,79$ мин.

Соединение VII в разведениях 10^{-6} , 10^{-5} и $10^{-4} \text{ г}\cdot\text{кг}^{-1}$ оказывает выраженное противофибрилляторное действие, увеличивая время задержки фибрилляции желудочков в 1,5; 3,4 и 3,9 раза соответственно по сравнению с контролем.

Соединение VII в дозах 1,25; 2,5; 5 и $10 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ статистически достоверно увеличивает порог трепетания предсердий и фибрилляции желудочков интактного сердца кошек. Особенно выраженно этот эффект проявлялся в последних двух дозах: порог повышался максимально на 3-й минуте введения на 152,7 % и 157,6 % для предсердий, 602,8 % и 291,9 % — для желудочков в течение 50 и 30 мин соответственно. Новокаиамид в принятых условиях опыта в дозах 5 и $10 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ не оказывал заметного действия и лишь с увеличением доз до 20 и $40 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ проявлял противофибрилляторный эффект, сопоставимый по продолжительности с аналогичным действием VII, однако уступал (в 1,4 раза — для желудочков) последнему по изменению порога фибрилляции миокарда.

В условиях ишемизированного миокарда соединение VII в дозах 1,25, 2,5, 5 и $10 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ более выраженно повышает порог трепетания предсердий (максимально на 47,7 %; 48,2 %; 53,8 % и 170,3 % к 3-й минуте после введения в течение 30,0; 50,0; 50,0 и 50,0 мин) и фибрилляции желудочков (максимально на 96,7 %; 76,8 %; 220,9 % и 887,8 % к 3-й минуте после введения в течение 30,0; 50,0; 50,0 и 150,0 мин), чем в экспериментах на интактном сердце.

Соединение VII в дозе $5 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ увеличивает (на 55—65 %) абсолютный рефракторный период миокарда в условиях острой ишемии миокарда у кошек и оказывать превентивное противофибрилляторное действие в течение 30—40 мин.

Соединение VII и суфан при превентивном введении в дозах 5 и $40 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ соответственно в течение 20 мин повышают устойчивость миокарда собак к ишемии, вызывая статистически достоверное снижение (максимально на 58,5 % и 51,9 %) подъема сегмента ST эпикардиальной

электрограммы при кратковременной (на 2 мин) окклюзии коронарных артерий (ОКА).

Соединение VII в дозах 5 и 10 мг·кг⁻¹ при введении на фоне ишемии миокарда у кошек, вызванной ОКА, приводит к статистически достоверной депрессии (на 32,4—55,7 % и 46,5—63,0 %) сегмента ST в течение 20 и 25 мин соответственно. Следует отметить, что пик действия вещества в обеих дозах наблюдался к 10-й минуте после его введения.

Трехкратное внутрибрюшинное введение соединения VII в дозе 5 мг·кг⁻¹ [за 30 мин до окклюзии коронарных артерий (ОКА) и через 90 и 360 мин после неё; суммарная доза 15 мг·кг⁻¹] приводит к статистически достоверному ограничению зоны некроза при инфаркте миокарда у кошек. Так, если в контрольной серии экспериментов зона некроза левого желудочка составила 41,5 %, то в опытной — 32,0 %, т. е. на 22,7 % меньше. При анализе антинекротического действия VII по уровням срезов миокарда выявлено, что ограничение зоны инфаркта наиболее выражено проявляется на первом и пятом уровнях (на 29,1 % и 27,4 % соответственно меньше, чем в контроле), затем на четвертом, третьем и втором (на 25,4 %, 18,1 % и 13,5 %).

Применение суфана в принятых условиях опыта (40 мг·кг⁻¹, внутрибрюшинно трехкратно; суммарная доза 120 мг·кг⁻¹) приводит к более выраженному ограничению зоны некроза миокарда — 30,1 % в опыте против 46,3 % в контроле, т. е. на 34,9 % меньше. Кардиопротекторная активность суфана в наибольшей степени проявляется на первом и втором уровнях срезов левого желудочка (на 41,7 % и 41,4 % меньше, чем в контроле), затем — на четвертом, пятом и третьем уровнях (на 32,8 %, 29,1 % и 24,3 %).

Соединение VII в дозе 5 мг·кг⁻¹ вызывает статистически достоверное снижение (максимально на 23,2 ± 2,51 % к 40-й минуте опыта) тонуса венечных сосудов сердца кошки. В дозе 5 мг·кг⁻¹ данное соединение оказывает угнетающее влияние на спонтанную биоэлектрическую активность в нижнем сердечном нерве кошки в течение 20—25 мин, повышает порог возникновения прессорных рефлекторных реакций со стороны АД при электрическом раздражении афферентных волокон большеберцового нерва (продолжительность эффекта составляла 40—45 мин).

Соединение VII и суфан в дозах 10 и 40 мг·кг⁻¹ соответственно на фоне острой гипоксической гипоксии у крыс предотвращают фор-

мирование "кислородного долга" в миокарде. Суфан (40 мг·кг⁻¹) оказывает также выраженное влияние на вентиляционную и газообменную функцию легких, увеличивая (на 80—140 %) минутный объем дыхания преимущественно за счёт возрастания (на 40—80 %) дыхательного объема. Потребление кислорода организмом крыс, получавших суфан, возрастает максимально на 65 % к 20-й минуте опыта против 53 % в контрольной группе, что говорит о повышении компенсаторных возможностей у животных при острой гипоксической гипоксии.

Суфан (40 мг·кг⁻¹) проявляет способность изменять активность дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот в миокарде. Так, если в контрольной группе животных, находящихся в условиях острой гипоксической гипоксии, активности изоцитратдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы снижаются на 34,0 % и 25,4 % соответственно, то под влиянием суфана отмечается восстановление активности изоцитратдегидрогеназы и еще большее снижение (на 48,4 %) сукцинатдегидрогеназы.

Соединение VII (10 мг·кг⁻¹) не оказывает существенного влияния на процессы ПОЛ, хотя имеет место тенденция к уменьшению концентрации малонового диальдегида в миокарде.

Соединение VII и суфан в указанных дозах при острой гипоксии препятствуют развитию ультраструктурных нарушений, характерных для гипоксического состояния миокарда. Участки деструкции гемато-паренхиматорного барьера полностью исчезали, местами наблюдалась лишь вакуолизация отдельных клеток эндотелия капилляров. Расширения субэндотелиальных пространств встречается крайне редко, устраняется отек эндотелиальных клеток.

Происходит существенная нормализация ультраструктуры митохондрий. В подавляющем большинстве органелл восстанавливается регулярность крист, резко уменьшается количество набухших митохондрий, отмечаются лишь единичные случаи их вакуолизации.

Соединение VII способно вступать во взаимодействие с ароматическими аминокислотами (фенилаланином, тирозином, триптофаном) и фосфатидилхолином: в двойных системах в большей мере с фосфатидилхолином и фенилаланином, в тройных — с фосфатидилхолином и Ca²⁺, а также фенилаланином и фосфатидилхолином.

Таким образом, проведенные А.В. Уваровым [67] исследования кардиотропных свойств производных ГАМК дают возможность сделать зак-

лучение, что в ряду этой группы соединений имеются вещества (VII и суфан), обладающие выраженными антиаритмическими (VII) и антиангинальными (VII, суфан) свойствами.

Представляет интерес и циклическое производное ГАМК ТЗ-146. В опытах на изолированных сокращающихся, фибриллярных и остановленных строфантинем К сердцах кошек вещество увеличивает отток перфузата; в условиях целостного организма введение ТЗ-146 увеличивает показатели фазового коронарного кровотока у собак. Предполагают, что коронаротропные эффекты ТЗ-146 могут быть обусловлены активацией аденилатциклазы и накоплением цАМФ [18]. Кроме антиангинальных свойств, ТЗ-146 обладает также противосудорожной, местноанестезирующей активностью, противоритмическим действием [19, 69].

Н.Д. Авсеенко [3] установлено, что новые вещества (нооглютил, беглимин, мексидол и оксиникотиноил ГАМК) и трентал у интактных крыс облегчают образование ориентировочно-исследовательской реакции. При введении веществ перед ОНГГ и в ранний постгипоксический период выявлено, что животные совершают большее число подходов и обследований на фоне введения нооглютила, беглимина и трентала, при параллельном ослаблении реакции привыкания (контроль $89,6 \pm 1,8$; нооглютил $44,0 \pm 5,3$; беглимин — $51,4 \pm 4$; трентал — $62,1 \pm 5,8$ %).

Динамика выработки простого оборонительного навыка у интактных животных не претерпевает значительных изменений за исключением беглимина и трентала. При введении веществ в ранний постгипоксический период установлено, что мексидол замедляет несколько образование реакции на всем ее протяжении. Беглимин и трентал облегчают образование навыка при их введении в ранний постгипоксический период.

Таким образом, среди новых и известных веществ перспективными для дальнейшего изучения являются беглимин, нооглютил, трентал.

При введении изучаемых веществ в ранний постгипоксический период установлено, что беглимин, нооглютил и трентал в изучаемых дозах ($10 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) способны восстанавливать функции ЦНС после гипоксического воздействия. Применение оксиникотиноил-ГАМК ($10 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) значительно замедляет образование навыка, нарушенного гипоксией, и у 12 животных из 18 обучение крысы не представлялось возможным. Животные, которых удалось обучить, достигали критерия обученности значительно позднее ($P < 0,001$).

Сложная реакция пространственной дифференцировки у интактных крыс в 16-дверцевом лабиринте под влиянием беглимина (дозы $2,5$ и $10 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) и оксиникотиноил-ГАМК имеет незначительные отрицательные, а мексидола ($10 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) и трентала — положительные изменения. При введении нооглютила уменьшилась продолжительность хаотического и целенаправленного поиска (на 54 % и 56 %, соответственно) с параллельным увеличением пробных движений.

При введении веществ с целью устранения воздействия острой нормобарической гипоксической гипоксии (ОНГГ) вещества оказывают нормализующее влияние. Наиболее эффективным в этой серии экспериментов оказался нооглютил.

В следующей серии экспериментов проанализировано влияние новых веществ на переделки реакции пространственной дифференцировки [РПД(п)]. Среди изученных веществ выявлено положительное влияние нооглютила и оксиникотиноил-ГАМК, трентала на переделки рефлекса на основе пространственного различия.

При введении этих веществ в ранний постгипоксический период установлено, что все изученные вещества оказывают нормализующее влияние на условное зрительное различие. Наибольший эффект присутствует у беглимина, нооглютила, мексидола.

Среди других систем организма центральная нервная система обладает наиболее высокой чувствительностью и уязвимостью к дефициту кислорода. Установлено, что в электрограммах сенсомоторной коры и дорзального гиппокампа при непрерывной регистрации с момента помещения животного в гермокамеру как в коре, так и в гиппокампе усиливается активность в дельта- и тета-диапазонах, которая через 10 — 15 мин в сенсомоторной коре снижается, через 30 — 35 мин происходит резкое общее снижение амплитуды электрической активности с увеличением бета-активности и появление высокоамплитудных быстрых и медленных волн. Динамика восстановительного периода характеризуется тем, что сразу после извлечения животного из гермокамеры наблюдается повышение амплитуды электрической активности в коре и гиппокампе. Спустя 30 мин уменьшается судорожная активность, сохраняются при этом отдельные острые волны на протяжении первого часа и через 2 ч наблюдается падение пароксизмальной активности. Эти данные указывают, что существует 2 основных этапа изменений биоэлектрической активности под влиянием данного вида гипоксии. Так, на начальном этапе ги-

поксии наиболее существенные изменения происходят в дельта- и тета-диапазонах сенсомоторной коры и дорзального гиппокампа; при этом резко возрастает их активность. Тогда как на втором этапе пароксизмальная активность сменяется синхронизацией и появлением участков высокоамплитудного дельта- и тета-ритма и на последних минутах начинает преобладать тета-ритм.

Новые вещества нооглютил и беглимин при их введении в дозе $100 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ за 30 мин перед помещением в гермокамеру после гипоксического воздействия вызывают изменения биоэлектрической активности мозга, которая проявляется в постгипоксическом периоде более сглаженными изменениями, отсутствием эпилептиформной активности и, с другой стороны, более быстрым восстановлением исходного уровня активности, который появляется у беглимина уже к концу первого часа, тогда как у нооглютила несколько позднее (через 1,5 ч).

Согласно результатам исследования, при данного вида гипоксии развивается респираторный ацидоз с метаболическим компонентом у взрослых и новорожденных крыс. В зависимости от длительности пребывания в гермокамере сдвиги кислотно-основного состояния крови имеют характерную картину. У новорожденных крыс 30-минутная гипоксия сопровождается незначительным снижением рН крови относительно исходного состояния и более выраженным увеличением дефицита оснований (на 51,6 %, $P < 0,05$). У взрослых крыс через 40 мин развивается состояние острого респираторного ацидоза с метаболическим компонентом после 46-минутного пребывания в гермокамере, а у новорожденных через 33 мин наблюдаются более грубые сдвиги, которые можно характеризовать как состояние декомпенсированного метаболического ацидоза (рН 6,7; P_{CO_2} : -94,6 мм рт. ст.; $\text{BE} = -29$ у взрослых крыс). Через 20 мин после гипоксического воздействия (40 мин у взрослых крыс) показатели кислотно-основного состояния приближаются к норме. Однако, спустя 2 ч после извлечения из гермокамеры появляется новое состояние, характеризующееся явлением гипероксии, что соответствует литературным данным. Известные вещества, вводимые животному перед помещением его в гермокамеру, вызывают изменение в картине данного вида ацидоза, согласно полученным результатам у взрослых крыс.

При легкой степени тяжести респираторного заболевания (грипп, аденовирусная инфекция) наблюдаются изменения в нервно-психическом

состоянии, особенно это касается детей младшего возраста. Изменения в сенсорной и предметной сферах проявляются нарушениями средней степени тяжести, тогда как изменения в сфере взаимодействия со взрослыми имеют легкую степень тяжести. Эмоциональные и голосовые реакции, как показывают результаты, находились в пределах нормы. В период выздоровления показатели двигательной и предметной сфер восстанавливаются, тогда как в сфере взаимодействия со взрослыми наблюдалось отставание. По мере выздоровления отмечается положительная динамика за исключением сенсорных реакций и связанных с ними предметных действий. Обнаружена прямая корреляционная связь между показателями сенсорной и эмоциональной, а также голосовой и эмоциональной сферами.

В период стихания клинических проявлений заболевания не наблюдается заметной положительной динамики во всех сферах нервно-психической деятельности при общепринятой терапии. Восстановление начиналось с появления слабых сенсорных и двигательных реакций и неустойчивых эмоциональных, чаще отрицательных реакций.

После перенесенного заболевания у детей первой возрастной группы наблюдалось отставание в среднем на 1—2 месяца по сравнению со здоровыми сверстниками по показателям нервно-психического статуса.

При среднетяжелой форме в острый период заболевания наблюдались изменения во всех сферах нервно-психического статуса. В сенсорной сфере появилось затруднение восприятия объекта в поле зрения и непродолжительность зрительного интереса. При взаимодействии со взрослыми обращает на себя внимание прекращение использования доречевых средств общения и нежелание ребенка управлять поведением взрослого.

При тяжелой степени заболевания (выраженные признаки токсикоза I и II степени) выявлены значительные сдвиги нервно-психического статуса в виде отсутствия признаков активности в сенсорной и предметной сферах с полным отсутствием интереса к окружающему миру, отсутствием голосовой и эмоциональной активности, кратковременностью реакций и безразличием ко взрослым. Обнаружена прямая корреляционная связь между показателями голосовой сферы и взаимодействия со взрослыми. При этом двигательная сфера характеризовалась отсутствием движения, в некоторых случаях наблюдались замедленные или асинхронные движения.

Период стихания отмечался развитием положительной динамики в двигательной, сенсорной, предметной сферах и сфере взаимодействия со взрослыми. Однако ни один показатель не достигал исходного уровня. Отсутствовал интерес к социальным контактам, дети проявляли себя как более младшая группа.

Спустя 1 месяц после острого начала заболевания у (81,2 %) детей сохранялись умеренные отклонения нервно-психического состояния, в последующем положительная динамика появлялась со значительным замедлением.

Через 6 месяцев у детей с тяжелой формой заболевания сохранялось снижение показателей в сенсорной и предметной сферах. В двигательной сфере сохранялось нарушение координации движений, особенно дифференцированных действий с параллельными движениями глаз, движения пальцев малодифференцированы.

Таким образом, можно заключить, что динамика восстановления нервно-психических реакций у детей младшего возраста на фоне респираторного заболевания замедлена в сенсорной, предметной сферах и сфере взаимодействия со взрослыми. Через 1 и 6 месяцев от начала заболевания по сравнению со старшей группой наибольшим негативным изменениям подвергались движения. Исходя из сказанного выше, можно утверждать, что показатели нервно-психического состояния играют важную роль в оценке тяжести респираторного заболевания и могут выступать в качестве критериев оценки терапий ноотропами с антигипоксическим эффектом.

Применение ноотропов с антигипоксическим эффектом изучено на фоне традиционной терапии при тяжелой форме респираторного заболевания (грипп), сопровождающегося токсикозом II и III степени. При этом натрия оксibuтират назначался в дозах 50—70 мг·кг⁻¹ в сутки курсом до 5 дней и пираретам в дозах 30—50 мг·кг⁻¹ курсом 4—6 недель. При этом выявлено, что явления нейротоксикоза подвергались регрессу и параллельно по сравнению с контрольной группой проявлялось “пробуждающее” действие пираретама: повышение мышечного тонуса при малоизмененной двигательной активности, повышение интереса к окружающему, более легкое образование адаптивных реакций. Во всех сферах присутствовала положительная динамика, кроме двигательной и голосовой сфер. В сенсомоторной и предметной сферах показатели можно было отнести в разряд нарушений легкой степени. Через 1 месяц орального применения пираретама у детей

(80 %) происходила нормализация профилей нервно-психического развития.

Таким образом, применение ноотропов с антигипоксическим эффектом у детей первых лет жизни с острыми респираторными заболеваниями позволило ускорить нормализацию функциональной активности центральной нервной системы и увеличить процент детей с нормальными профилями нервно-психического состояния в период реконвалесценции после острого респираторного заболевания.

В настоящее время вопрос о применении ноотропов с целью устранения нарушений мнестических и когнитивных функций, возникающих при дефиците кислорода, а также при гипокинезии, решен в пользу ноотропов [5, 50]. В рамках обсуждаемой проблемы кардинальным является создание направленной терапии. Особенно это имеет значение при повреждениях мозга новорожденных и детей первых лет жизни. В представленном исследовании изучены фармакологические свойства известных и новых веществ ноотропного типа с антигипоксическим эффектом. Использование целого ряда простых и сложных поведенческих реакций показало, что изучаемые вещества способны восстанавливать нарушения мнестических и когнитивных функций, имеющих в патогенезе гипоксическое состояние. Наиболее перспективными в этом плане являются пираретам, беглимин, нооглютил и трентал при введении их в постгипоксический период. Система ГАМК вовлечена в формирование зависимости к морфину, бензодиазепинам [7].

Корреляционный анализ показал, что позитивный вклад в реализацию ноотропного эффекта при устранении нарушений мнестических и когнитивных функций в условиях острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией вносят вещества с доминирующим антиамнестическим эффектом (пираретам, беглимин, нооглютил), которые представляют производные или фрагменты ГАМК [42].

Скрининговые исследования выявили, что среди производных 2- и 6-замещенных (пиридилокси) уксусных кислот антиамнестической и противогипоксической активностью обладает аминоалкиловый эфир ОМ-40. Среди производных N-аминооксиникотиновых кислот ОНК-10—N-5-(оксиникотиноил) L-глутаминовая кислота) и ОНК-7 N-5-(оксиникотиноил ГАМК) превосходят по антигипоксическому эффекту пираретам в 2—5 раз.

Установлено, что острая дозированная нормобарическая гипоксическая гипоксия с гипер-

капнией вызывает изменения биохимических показателей крови в виде состояния респираторного ацидоза с метаболическим компонентом, которое нормализуется предварительным введением ноотропов с антигипоксическим эффектом [нооглютил, беглимин, пирацетам ($50 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$)].

Изменения биоэлектрической активности разных структур мозга проявляется наиболее значительно в перестройке дельта- и тета-диапазонов и появлении пароксизмальной активности. Под влиянием новых ноотропов с антигипоксическим эффектом (нооглютил и беглимин) изменения подвергаются регрессии, и период восстановления составляет более короткий промежуток времени.

Использование ноотропов с антигипоксическим эффектом (пирацетам, натрия оксипутират) у детей младшего возраста показывает, что восстановление мнестических и когнитивных функций при остром респираторном заболевании и в период реконвалесценции у них быстрее и эффективнее по сравнению со сверстниками, получающими лечение без применения ноотропов с антигипоксическим эффектом. В результате проведенных исследований показано, что линейные производные ГАМК: натрия оксипутират и лития оксипутират; циклические формы: пирацетам (ноотропил), карфедон и ТЗ-90, а также ее метаболиты, наряду с нейротропными свойствами, обладают антиангинальной [14, 16, 17], антигипоксической, антигипертензивной [34, 37], антистрессорной и другими видами активности.

ГАМК-ергические вещества (натрия оксипутират, лития оксипутират, пирацетам и др.) способны понижать АД, уменьшать работу сердца [34—37, 54], оказывать коронародилатирующее действие [56, 16, 17] и изменять кардио- и гемодинамику как центральным путем, через угнетение выхода медиатора симпатической нервной системы в области прессорного центра продолговатого мозга, так и посредством вовлечения периферических механизмов, связанных с превращением кетоглутарата в янтарную кислоту [38, 44].

Заслуживает большого внимания защитное действие ГАМК и ее аналогов на различные органы и системы организма при экстремальных ситуациях. При эмоциональном и болевом стрессе это действие реализуется на уровне высших вегетативных центров головного мозга за счет депримирующего влияния на адреналовую и гипоталамоадреналовую системы и активизации периферических защитных ГАМК-ергических систем в органах-мишенях.

Во многочисленных публикациях показано, что натрия оксипутират проявляет положительное влияние на коронарное кровообращение [16], оказывает антиангинальное действие, увеличивает коллатеральный коронарный кровоток, уменьшая скорость нарастания активности креатинфосфокиназы (КФК) в крови коронарного синуса анестезированных кошек в условиях 60-минутной окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии и повышая содержание АТФ в ишемизированной и условно интактной зоне миокарда [37].

В ряде исследований отмечается наличие антиаритмического и противофибрилляторного эффектов натрия оксипутирата [16]. Натрия оксипутират ($200 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, внутривенно) в условиях ишемии миокарда у кошек вызывает к шестой минуте опыта увеличение (соответственно на 32,6 % и 69,4 % по сравнению с фоном) объемной скорости коронарного кровотока, которая в последующие временные интервалы постепенно снижается и к 30-й минуте эксперимента близка к таковой через 10 мин после начала эксперимента. Потребление миокардом кислорода снижается (на 43,2 % и 52,3 %) и наиболее выражено на третьей минуте опыта. АД после введения натрия оксипутирата на фоне ишемии миокарда несколько повышается (на 13,6 % и 23,3 % по сравнению с исходными данными до и после начала эксперимента), затем постепенно снижается, но в последующие 30 мин опыта устанавливается выше исходных данных. Кислородный резерв по сравнению с фоном возрастает. Каких-либо нарушений со стороны ритма сердца не отмечено.

Установлено, что натрия оксипутират вызывает усиление коллатерального кровообращения и перераспределение коронарного кровотока в пользу ишемизированных участков миокарда [37].

Отмечают улучшение под влиянием препарата показателей системной гемодинамики, кислородного режима и кислотно-щелочного состояния при экспериментальном ожоговом шоке.

Внимание фармакологов и клиницистов больше привлекает лития оксипутират — новый отечественный препарат, который, наряду с выраженной нейротропной активностью, обладает весьма ценными кардиоваскулярными (предупреждает и купирует нарушения сердечного ритма центрального и периферического генеза, улучшает коронарное кровообращение), антигипоксическими, регенеративными и антинекротическими [17] свойствами.

Лития оксибутират в дозах 50, 100 и 200 мг·кг⁻¹ при внутривенном введении наркотизированным кошкам (на 21,8 %, 49,9 и 132,1 % соответственно) способствует созданию в миокарде кислородного резерва; эффект превосходит в 2 раза эквивалентные по катиону и аниону дозы лития хлорида (78,2 мг·кг⁻¹) и натрия оксибутирата (229 мг·кг⁻¹). Лития оксибутират вызывает расширение коронарных сосудов в условиях свободного поведения животных, перекрестного кровообращения миокарда, изолированных сегментов коронарных сосудов собак [56].

Согласно данным М.В. Покровского [56], лития оксибутират в широком диапазоне доз — 25, 50, 100 и 200 мг·кг⁻¹ — обладает выраженным антиангинальным действием, предупреждая подъем сегмента ST (соответственно в течение 45, 90, 150 и более 180 мин) на эпикардиальной электрограмме собак. У наркотизированных кошек препарат (100 и 200 мг·кг⁻¹) умеренно снижает ЧСС, минутный объем крови (МОК) и работу левого желудочка. Препарат (200 мг·кг⁻¹) ограничивает (на 47 %) зону экспериментальных некрозов миокарда, проявляет противотриггерное действие при острой транзиторной коронарной недостаточности или реперфузии и фибрилляции, вызванной дефицитом ионов Na⁺. В механизме антиангинального действия лития оксибутирата важное значение придается способности его увеличивать кровоток в условиях отсутствия расширительного коронарного резерва [56], поскольку именно такая ситуация нередко имеет место у больных ишемической болезнью сердца. Факторами, способствующими приросту коронарного кровотока в этих условиях, могут быть увеличение под влиянием лития оксибутирата продолжительности диастолических промежутков и снижение уровня конечного диастолического давления.

Лития оксибутират способен угнетать пресорные вазомоторные компоненты болевых реакций, что наряду с коронаролитическими свойствами играет существенную роль в реализации антиангинальных эффектов препарата [56].

Показано, что антиангинальные свойства лития оксибутирата не могут быть обусловлены только его коронаролитической активностью, а по-видимому, являются следствием положительного воздействия препарата на метаболизм ишемизированного миокарда. В подтверждение этому следует отметить, что лития оксибутират повышает содержание оксигемоглобина в крови, оттекающей из коронарного синуса, и создает кислородный резерв в миокарде. Обращает на

себя внимание и тот факт, что этими свойствами обладают также лития хлорид и натрия оксибутират, причем алгебраическая сумма величин, создаваемых ими кислородных резервов, в пределах погрешности соответствует этому показателю для лития оксибутирата [56].

Лития оксибутират (по сравнению с неорганическими солями лития) имеет ряд преимуществ: на более короткий срок угнетает гликолитический путь, в меньшей степени истощает запасы гликогена в печени, не приводит к накоплению молочной кислоты, не оказывает повреждающего действия на компоненты дыхательной цепи. М.В. Покровский и др. [56], А.В. Тихонов [65] в опытах на изолированных сокращающихся сердцах кошек установили, что лития оксибутират оказывает депримирующее влияние на фосфоорилазную систему, активирует гликолизный путь и пентозный цикл.

Выраженная антигипоксическая активность лития оксибутирата соизмерима с таковой натрия оксибутирата, а в некоторых случаях превосходит ее [29]. Авторы отмечают, что лития оксибутират замедляет анаэробный гликолиз и способствует сохранению фонда макроэргов.

Положительным свойством лития оксибутирата при ишемии и экспериментальном инфаркте миокарда является его нормализующее влияние на гемодинамику. Так, в экспериментах на наркотизированных кошках с ишемизированным и инфарцированным миокардом препарат увеличивает сократительную активность сердца, препятствует критическому снижению АД и сердечного выброса, повышает коллатеральное коронарное кровообращение [56].

В кардиоваскулярных, в том числе и антиангинальных, эффектах лития оксибутирата важное значение имеет его способность оказывать депримирующее влияние на симпатический отдел вегетативной нервной системы. Установлена рациональность введения лития оксибутирата в условиях алкогольной интоксикации для сохранения и развития плода и потомства [49].

П.А. Галенко-Ярошевским и соавт. [15] с помощью ядерного магнитного резонанса и микрокалориметрического титрования проведено исследование способности лития оксибутирата (LiR) к комплексообразованию с ионами Na⁺, K⁺, Ba²⁺, Mg²⁺ и Ca²⁺.

Установлено, что при введении диамагнитных ионов Li⁺, Na⁺, K⁺, Ba²⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, La³⁺ и Lu³⁺ в водный раствор LiR каких-либо заметных изменений в спектре протонного магнитного резонанса не наблюдается вплоть до десяти-

кратного избытка ионов металла над лигандом. Это указывает на отсутствие влияния ионов металла на конформационное равновесие субстрата. Rg^{3+} вызывает изотропные сдвиги сигналов ГОМК в слабые поля, а Vb^{3+} — в противоположную сторону. В обоих случаях большие сдвиги претерпевает сигнал *ос*-протонов, меньшие — *р*- и *у*-протонов, что указывает на координацию ионов лантаноидов по атомам кислорода карбоксильной группы.

При полностью закомплексованном лиганде, когда концентрация редкоземельного иона достигала $0,6 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$, в раствор отдельно вводили ионы Na^+ , K^+ , Li^+ , Ba^{2+} , Mg^{2+} и Ca^{2+} . Во всех случаях не наблюдается смещения сигналов в сторону их первоначальных положений, как этого следовало ожидать в случае замещения парамагнитного иона. Следовательно, молярная доля лиганда в комплексе с лантаноидом не уменьшается. Введение в раствор, содержащий парамагнитные ионы лантаноида в концентрации, не способной связать весь лиганд диамагнитных ионов, приводило к уменьшению изотропных сдвигов. Рассмотрение зависимостей изменения изотропных сдвигов от концентрации содержащихся в растворе диамагнитных ионов приводит к выводу, что наиболее конкурентоспособными являются ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} , наименее — K^+ , Na^+ , Li^+ и Ba^{2+} .

Таким образом, LiR вступает в комплекс с ионами исследованных металлов, при этом координация их осуществляется по атомам кислорода карбоксильной группы; устойчивость образующихся комплексов возрастает в ряду: $K^+ < Na^+ < Li^+ < Ba^{2+} < Mg^{2+} < Ca^{2+}$, что характерно для многих лигандов.

Выявленные особенности комплексообразования LiR подтолкнули к более детальному изучению процессов его взаимодействия с каналами Ca^{2+} , являющимися одним из важнейших компонентов механизма действия кардиотропных средств методом микрокалоритмического тестирования.

Рассчитаны константы равновесия. Установлено, что $lgb_1 = 1,50 \pm 0,04$ и $lgb_2 = 0,97 \pm 0,04$. Молярные энтальпии образования комплексов CaR^+ и CaR_2 составили соответственно $0,28 \pm 0,13$ и $0,97 \pm 0,17 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$. На основании рассчитанных равновесных концентраций каждого компонента изученной системы были определены значения констант устойчивости комплексов: $lgK_3 = 0,70 \pm 0,30$, $lgK_4 = 2,0 \pm 0,2$, $lgK_5 = 0,2 \pm 0,2$. Следует отметить, что значение константы устойчивости комплекса CaR^+ согласу-

ется с литературными данными о соответствующих комплексах с другими оксикислотами. Расчеты показали, что $AS_1 = 29,3 \text{ Дж}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{К}^{-1}$ (7,1 э. е.), т. е. наблюдается увеличение энтропии в процессе взаимодействия лиганда с ионами Ca^{2+} . Следовательно, ионы Ca^{2+} вытесняют ионы Li^+ из LiR с образованием комплексов CaR^+ и CaR_2 .

Приведенные данные о комплексообразовании LiR с ионами щелочных и щелочноземельных элементов позволяют с новых позиций оценить возможные пути реализации его антиаритмического (устраняет строфантиную, хлоридкальциевую и хлоридбариевую аритмии), коронарорасширяющего и антиангинального действия. Так, ранее было показано, что ионы Ca^{2+} , взаимодействуя с гликозидом сердца К-строфантином (Str), образуют комплекс $CaStr^{2+}$, константа устойчивости которого равна 300. Отсюда следует, что LiR не может полностью разрушить $CaStr^{2+}$, как это делает ЭДТА. Однако он может образовать смешанно-лигандный комплекс типа $(Str-Ca-R)^+$. Образование смешанного комплекса этого типа должно сопровождаться конформационными изменениями $CaStr^{2+}$ и как следствие приводить к угнетению биологической активности гликозида. Комплексообразование LiR с ионами Ba^{2+} (снижают в диастолической части сердечного цикла проводимость сарколеммы для ионов K^+ , способствуя тем самым преобладанию потока ионов Na^+ , мигрирующих из межклеточного пространства в саркоплазму миоцитов) и особенно биометаллами Ca^{2+} и Mg^{2+} (играют важную роль в поддержании молекулярной архитектоники и стабильности биологических мембран и селективно взаимодействуют с анионными группами белковых молекул, изменяя как их заряд, конформацию, так и биологическую активность) является обязательным элементом мышечного сокращения. Это дает основание полагать, что в способности LiR устранять хлоридкальциевую и хлоридбариевую аритмии, а также оказывать коронарорасширяющее и антиангинальное действие важная роль принадлежит и комплексообразованию препарата с ионами Ba^{2+} , Ca^{2+} и Mg^{2+} .

Таким образом, в реализации кардиотропного действия LiR, кроме воздействия на симпатико-адреналовую систему и метаболические процессы сердца, возможно, ведущее значение имеет способность образовывать лабильные комплексы с ионами щелочноземельных элементов, главным образом с Ca^{2+} и Mg^{2+} .

Кардиотропными свойствами обладают не только линейные, но и циклические аналоги ГАМК, в частности пирацетам.

Исследованиями С.Н. Линченко [43] установлено, что среди производных бензофурана и ГОМК выявлены вещества, обладающие антиаритмическими свойствами. Выраженное свойство устранять нарушения сердечного ритма в условиях аконитиновой, адреналиновой и хлоридкальциевой аритмий проявляют производные 5-оксибензофурана, содержащие в положениях 4 и 6 диметиламинотетильный радикал, и соли ГОМК, структурными фрагментами которых являются бензоат, малоинат, α -кетоглутарат и, особенно, сукцинат. Наибольший интерес в плане практического использования представляет сукцинат бензиламида 3-бензиламино-4-оксимасляной кислоты (XVII).

Соединение XVII и взятые для сравнения препараты по противоаритмической активности могут быть расположены в следующий ряд:

- при адреналиновой аритмии у крыс — XVII > кордарон > изоптин > хинидин; при хлоридкальциевой аритмии — изоптин > хинидин > XVII > кордарон > новокаиамид > лития оксибутират;

- при желудочковой форме аритмии (инфаркт миокарда) у собак — XVII > изоптин > этмозин;

- в условиях наджелудочковой формы аритмии, вызванной разрушением синусового узла у собак XVII > этмозин > хинидин;

- аппликацией химических агентов на область синусового узла у кошек аконитина — XVII = этапизин = лидокаин (в 2,20 раза) > новокаиамид ацетилхолина — XVII (в 3,0 раза) > новокаиамид;

- при смешанной форме аритмии, индуцированной внутривенным введением аконитина — хинидин > XVII > новокаиамид и строфантин — изоптин > XVII хинидин — кошкам; бария хлорида кролика — изоптин > XVII (в 1,84 и 5,68 раза) > хинидин > новокаиамид;

- при реперфузии у кошек — изоптин > XVII.

Механизм антиаритмического действия соединения XVII связан с блокадой быстрых натриевых и, в большей мере, медленных кальциевых каналов. XVII может быть отнесено к антиаритмикам, преимущественно, I и IV класса (группа Б). В антиаритмическом действии XVII, очевидно, определенную роль играет способность его вступать в обмен адениловых нуклеотидов (на 44 % повышает содержание АДФ) и никотинамидных коферментов (на 27,6 % повышает уровень окисленных и на 17,5 % — сумму окисленных и восстановленных форм) в миокарде, а

также вступать в комплексобразование с ионами Cu^{2+} и, возможно, Ca^{2+} и Mg^{2+} .

Соединение XVII в оптимальных антиаритмических дозах (2,5 и 5 мг·кг⁻¹) не оказывает существенного влияния на основные функции сердца. XVII проявляет кардиотоксическое (отрицательное ино-, хроно-, батмо- и дромотропное действие) лишь в дозах 60—110 мг·кг⁻¹, которые в 11,1—41,6 раза превышают эффективные лечебные или профилактические дозы на моделях нарушений сердечного ритма. Соединение XVII (10 и 15 мг·кг⁻¹) оказывает депримирующее влияние на передачу нервных импульсов по парасимпатическим и симпатическим ганглиям, более выражено через последние; снижает чувствительность хромаффинной ткани надпочечников и Н-холинореактивных структур каротидных клубочков, т. е. антиаритмическое действие XVII не связано с влиянием на вегетативную нервную систему, так как проявляется в 2—6 раза меньших дозах. Соединение XVII может быть отнесено к нетипичным антиаритмикам. Полученные экспериментальные данные обосновывают перспективность соединения XVII для лечения и профилактики нарушений сердечного ритма (в том числе и фибрилляции желудочков) и свидетельствует о целесообразности его апробации в клинике после изучения хронической токсичности.

А.А. Авакимяном [2] исследованы местноанестезирующие свойства некоторых производных β -амино- γ -оксимасляной кислоты. Установлено, что обезболивающим действием обладают вещества IV, VI, VIII, IX, XI-XIV, входящие в группу N-замещенных аммонийных солей амидов β -амино- γ -оксимасляной кислоты. Наиболее выраженный анестезирующий эффект отмечен при использовании IV (1 и 2 % растворы) и в большей мере VI (1, 2 и 5 % растворы), являющихся, соответственно, гидрохлоридом и гемисукцинатом. Вещества IV и VI по активности в 1,9 и 2,0, 2,2 и 2,2 раза превосходят (при инстиляции 1 капли) лидокаин и тримекаин соответственно или сопоставимы (при инстиляции 2 капель) с ними; в 2,15—3,16 и 1,72—4,26 раза уступают дикаину.

Соединение VI (1, 2 и 5 % растворы), в отличие от IV (2 и 5 % растворы) и дикаина (1, 2 и 5 % растворы), не оказывает раздражающего действия на конъюнктивальную оболочку. Несколько менее выраженное анестезирующее действие при поверхностном методе обезболивания (по сравнению с IV и VI) проявляет XIV, содержащее бензметильный радикал и представляющее собой бромистоводородную соль.

Активность при инфильтрационной анестезии

Опыты на морских свинках. Способностью оказывать обезболивающее действие обладают также IV, VI, VIII, IX, XI—XIV, из которых наиболее выраженную активность проявляют IV и, особенно, VI. Так, IV и VI по местноанестезирующей активности в 10,2 и 8,4, 5,9 и 4,9, 5,8 и 4,8, 2,8 и 2,3, 1,6 и 1,3 раза превосходят соответственно новокаин, лидокаин, тримекаин, рихлокаин и маркаин. Соединения IV и VI не оказывают раздражающего и повреждающего действия на кожу.

Анализ зависимости *структура—действие* веществ показал, что среди исследованных веществ (I—XXV) инфильтрационную анестезию способны вызывать IV, VI, VIII, IX, XI—XIV, относящиеся к N-замещенным аммонийным солям амидов (3-амино-γ-оксимасляной кислоты). При этом наиболее выраженную обезболивающую активность проявляют IV и VI, являющиеся солями соответственно соляной и янтарной кислот; последнее вещество представляет собой гемисукцинат. Несколько меньшая активность (по сравнению с отмеченными веществами) наблюдается у IX, XI и XIV, из которых первое и второе вещества представляют собой геми-α-кетоглутарат и гемималат, а третье — гидробромид, причем указанное вещество содержит бензметильную группу. Наименее значимое обезболивающее действие отмечалось при использовании VIII, XII и XIII, являющихся солями бензойной, йодисто- и бромистоводородной кислот, при этом XII и XIII, в отличие от VIII, содержат карбоксиметильную и карбоксипропильную группы соответственно. Соединения V, VII и X, представляющие собой полные соли фумаровой, янтарной и яблочной кислот, не обладают обезболивающим эффектом.

При исследовании инфильтрационной анестезии в опытах на крысах (*per analogiam* с предыдущими экспериментами), индуцированной IV, VI, VIII, IX, XI—XIV, наиболее выраженное обезболивающее действие также проявляют IV и, особенно VI, значительно превосходящие по активности тримекаин. Полученные данные согласуются с результатами исследований на морских свинках.

В условиях инфильтрационной анестезии в опытах на кроликах VI по времени наступления обезболивающего действия превосходит в 1,41 раза (в 0,25 % растворе) тримекаин или сопоставимо (в 0,5 % растворе) с ним; по глубине (в 3,29 и 2,23 раза) и продолжительности (в 1,76 и 1,70 раза) местноанестезирующего эффекта (в

0,25 и 0,5 % растворах) более значимо, чем препарат сравнения.

Активность при проводниковой анестезии

Опыты на большеберцовом нерве мышей. Способностью индуцировать обезболивающее действие обладают те же вещества — IV, VI, VIII, IX, XI—XIV, из которых наиболее значимая активность отмечена при использовании VI, XIV и, особенно IX.

При анализе зависимости *структура—действие* веществ (IV—XIV) выявлено, что наиболее значимой способностью вызывать проводниковую анестезию обладают VI, XIV и, особенно IX, представляющие собой соли янтарной (в виде гемисукцината), бромистоводородной и кетоглутаровой (в виде геми-α-кетоглутарата) кислот. При этом следует отметить, что XIV в отличие от VI и IX, содержит бензметильную группу. Несколько меньшую активность по сравнению с VI, XIV и IX проявляют IV и XI, которые являются солями соляной и яблочной (в виде гемималата) кислот. Наименее эффективными оказались VIII, XII и XIII, из которых первое является солью бензойной, второе и третье — йодисто- и бромистоводородной кислот. Важно при этом подчеркнуть, что XII в отличие от других веществ (IV—XI, XIV) содержит карбоксиметильную, а XIII — карбоксипропильную группы.

Вещества V, VII и X, являющиеся соответственно полными солями фумаровой, янтарной и яблочной кислот, не индуцировали проводниковую анестезию. Примечательно, что два последних соединения являются средними солями (согласно общепринятой классификации солей) в отличие от VI и XI, представляющих собой кислые соли тех же кислот. При проводниковой анестезии в опытах на седалищном нерве кроликов VI (в 0,5 и 1 % растворах) по времени наступления анестезии несколько превосходит (тенденция) тримекаин, по глубине (2,72 и 1,75 раза) и продолжительности (в 1,79 и 1,78 раза) обезболивающего эффекта более значимо, чем препарат сравнения.

Активность при спинномозговой анестезии в опытах на крысах. Вещества VI, XI и XIV проявляют выраженное местноанестезирующее действие. VI в дозе 5 и 10 мг·кг⁻¹ в 2 % растворе по продолжительности обезболивающего действия соответственно в 2,36 и 1,47 раза превосходит новокаин; в 3,49 и 2,24 раза — тримекаин; в 5 % концентрации в 3,68 и 2,36 раза более значимо, чем новокаин, в 3,40 и 1,57 раза, чем тримекаин; IX и XIV (оба в дозе 10 мг·кг⁻¹)

в 2 и 5 % растворах по длительности анестезии соответственно в 5,89 и 4,38, 3,84 и 3,38 раза превосходят новокаин, в 4,36 и 3,03, 2,84 и 2,43 раза — тримекаин. В принятых условиях опыта VI менее токсично, чем IX, XIV и тримекаин.

При изучении пролонгации спинномозговой анестезии, вызываемой VI, вазоконстрикторами установлено, что продолжительность обезболивающего действия (по тесту tail-flick) сочетаний VI, рихлокаина и лидокаина (в 0,5 % растворе) с адреналином и норадреналином, взятых в соотношении 1:200 000, увеличивается в 2,75 и 3,0, 2,72 и 3,04, 2,70 и 3,0 раза соответственно.

Углубленное изучение токсических и раздражающих свойств VI, IX и XIV. Показано, что острая токсичность VI, IX и XIV изменяется в зависимости от вида животного и путей введения. Так, в опытах на мышах при внутрибрюшинном инъектировании VI, IX и XIV (0,5 % растворы) соответственно в 1,78, 2,27 и 1,34 раза более токсичны, чем новокаин, и в 1,61 и 2,06 раза — чем тримекаин, XIV существенно не отличалось от последнего. При подкожном введении XIV в 1,85 раза превосходит по токсичности новокаин, а VI и IX сопоставимы с ним; VI и IX в 1,68 и 1,42 раза менее токсичны, а XIV — в 1,17 раза более токсично, чем тримекаин. В экспериментах на крысах при внутривенном инъектировании VI и IX сопоставимы с новокаином и тримекаином, а XIV в 1,84 и 1,86 раза превосходит их. В опытах на кроликах VI при внутривенном введении в 2,38 и 4,92 раза соответственно более токсично, чем в экспериментах на кошках и крысах. В опытах на собаках VI при внутривенном инъектировании в дозе 50 мг·кг⁻¹ (в 6 раз превышающей условно-терапевтическую для крыс) не оказывает существенного влияния на частоту сердечных сокращений, атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость и эффективный рефракторный период.

Проводили углубленное изучение местно-раздражающих свойств VI, IX и XIV. Показано, что согласно патоморфологическим исследованиям в опытах на кроликах, VI в 0,25, 0,5, 1 и 2 % растворах не оказывает раздражающего действия на кожу и только в 4 % концентрации вызывает раздражающий эффект. Вещества IX (0,125 — 1 % растворы) и в большей мере XIV (0,0625 — 1 % растворы) способны индуцировать раздражение кожи, которое убывает по мере снижения концентрации; не вызывают отека и некроза тканей.

Таким образом, наиболее перспективным для практического внедрения является VI.

Исследования некоторых сторон механизма местноанестезирующего действия VI

Известно, что для создания современных высокоактивных лекарственных средств, в том числе и местных анестетиков, раскрытия сущности механизма их действия необходимо использовать различные методические приемы как физиологической (осуществляет анализ различных функциональных изменений со стороны органов и систем, возникающих вследствие воздействия на них лекарственных веществ), так и молекулярной (изучается взаимодействие лекарственных веществ с биохимическими структурами) фармакологии. Это является *conditio sine qua non*, т.е. непременным условием.

Исходя из вышеизложенного, нами проведены исследования VI, как наиболее перспективного соединения, а также некоторых других веществ (янтарной кислоты, II—IV) на предмет взаимодействия с некоторыми аминокислотами (фенилаланином, тирозином, триптофаном) и фосфатидилхолином (в присутствии ионов Ca²⁺), являющимися белковыми и липидными компонентами клеточных мембран, и возможного комплексообразования с биометаллами — медью, кальцием и магнием.

Кроме того, изучена способность составных ингредиентов VI — бензиламида 3-бензиламино-4-оксимаасляной кислоты и янтарной кислоты — вступать в межмолекулярное взаимодействие.

Показано, что между бензиламидом 3-бензиламино-4-оксимаасляной кислоты и янтарной кислотой существует межмолекулярное взаимодействие, которое сказывается на местноанестезирующей активности VI.

Вещество VI образует ассоциаты с фенилаланином, тирозином, триптофаном и в большей мере фосфатидилхолином. Следует отметить, что ассоциаты VI + фосфатидилхолин + аминокислота или Ca²⁺ менее устойчивы по сравнению с комбинацией VI + лецитин. Это может быть обусловлено частичным разрушением структуры образованных связей в двойном комплексе при дополнительном ассоциировании.

Соединения II—IV, VI и янтарная кислота в той или иной степени образуют комплексы с ионами Cu²⁺, Ca²⁺ и Mg²⁺, присутствующими в организме.

Комплексообразование VI с металлами может быть затруднено из-за предварительного связывания его с янтарной кислотой и блокирования донорных атомов при образовании между этими веществами водородных связей, что су-

щественно не сказывается на их местноанестезирующей активности.

Местнообезболивающее действие (*modus operandi*) IV и VI может быть в определенной мере обусловлено наличием в их структуре фенольных групп, обеспечивающих липидорастворимость молекул этих веществ и конформационные изменения в мембранах нервных клеток.

Полученные нами данные относительно комплексообразующих и мембранотропных свойств VI не отрицают реализацию его местнообезболивающего действия посредством влияния на трансмембранные ионные токи нервных проводников и их окончаний, что является *factum notorium* для местноанестезирующих лекарственных препаратов. Следует отметить, что, по данным С.Н. Линченко (1989), VI способно блокировать быстрые натриевые и в большей мере медленные кальциевые ионные токи кардиомиоцитов. Изучение влияния VI на ионные каналы нейронов является предметом наших последующих исследований.

Подводя итог исследований А.А. Авакимяна [2], можно заключить, что согласно *experimentum in corpore vili* выявленные местноанестезирующие свойства у натриевых солей N-замещенной п-амино-γ-оксимасляной кислоты (IV, VI, VIII, IX, XI-XIV) являются *primitiae studiorum* и создают предпосылки для направленного синтеза и поиска на их основе высокоактивных местнообезболивающих веществ.

Вещество VI (гемисукцинат 4-окси-3-бензил-амино-N-бензилбутанамида) может быть рекомендовано для дальнейшего доклинического изучения (в частности, хронической токсичности) с целью использования его в качестве местноанестезирующего средства при инфильтрационном, проводниковом и спинномозговом обезболивании. Изучено модифицирующее действие синтетических конъюгатов углеводов и аминокислот на гомотипическую агрегацию клеток перевивных 20-метилхолантрен-индуцированной рабдосаркомы и меланомы B16 *in vitro* и способность клеток формировать метастазы. Ряд соединений обладает игибирующим эффектом на агрегационные свойства и метастатический потенциал опухолевых клеток. Подобным действием обладают конъюгаты с аланином, глицином, аспарагиновой кислотой, тирозином, лейцином, изолейцином, фенилаланином.

Наконец, значительный практический интерес представляют собой биядерные кластерные комплексы рения (III) с производными ГАМК, обладающие очень низкой токсичностью и одно-

ременно высокой антигемолитической и антирадикальной активностью [22, 52, 53, 71].

Выводы

• Аргинин, лизин, метионин, N-ацетилцистеин, триптофан, аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью, гистидин, непротеиногенные аминокислоты (таурин и производные ГАМК) имеют ряд ценных фармакологических свойств, что делает их перспективными для применения в спортивной медицине. Вместе с тем, конкретные показания к их применению в практике спортивной медицины, а тем более схемы и курсы, на сегодняшний день не разработаны. Это свидетельствует о перспективности дальнейших работ в этом направлении.

1. Абу Асали И.И., Розанов В.А., Розанов А.Я. Влияние предварительного введения в организм аспартата и его сочетания с витамино-коферментным комплексом на катаболизм L-аспартата в тканях некоторых органов мышей в условиях гермозамкнутого пространства // Физиол. журнал. — 1991. — 37, 6. — С. 66—70.

2. Авакимян А.А. Местноанестезирующие свойства некоторых производных бета-амино-гамма-оксимасляной кислоты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 1999. — 24 с.

3. Авсеенко Н.Д. Ноотропы с антигипоксическим эффектом в эксперименте и клинике: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997. — 32 с.

4. Адыбаев А.М., Бобков Ю.Г., Лосев А.С. Фармакологический анализ гипоксической резистентности // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Тез. докл. Всесоюз. симп. — Ижевск, 1988. — С. 5—8.

5. Аюпян В.П., Соцкий О.П., Овсян Е.А., Едигарова Л.В. Влияние ГАМК и пирacetama на качественный и количественный состав фосфолипидов головного мозга в условиях гипокинезии // Эксперим. и клин. фармакология — 1996. — 59, 3. — С. 40—43.

6. Бабак В.В. Фармакодинамика сочетанного применения сердечных гликозидов с цистеином, ацетилцистеином, таурином: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1990. — 21 с.

7. Белозерцева И.В., Андреев Б.В. Влияние ГАМК-позитивных средств на формирование зависимости от морфина и проявление синдрома отмены // Эксперим. и клин. фармакология — 2000. — 63, 1. — С. 19—23.

8. Библиейшвили М.И. Аминокислота триптофан как противозипелитическое средство // Клин. медицина — 1980. — № 1. — С. 124—126.

9. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. — М.: Медицина, 1984. — 208 с.

10. Бобков Ю.Г., Иванова И.А., Лосев А.С. Сравнительное влияние оксибутирата натрия и оксибутирата лития на устойчивость мозга к гипоксии // Новые данные по фармакологическому применению солей лития. — М., 1984. — С. 100—102.

11. Бобков Ю.Г., Иванова И.А. Повышение резистентности мозга к гипоксии с помощью сочетанного применения оксибутирата лития и индометацина // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1985. — Вып. 6. — С. 331—334.

12. Вернигора А.Н., Ген М.Т., Щетинина Н.В., Спиридонов Д.А. Влияние гидроксипептирата натрия на активность карбоксипептидазы и ангиотензинпревращающего фермента в различных отделах мозга крыс // Укр. биохим. журн. — 1999. — **71**, 2. — С. 91—92.
13. Воронина Т.А., Гарибов Т.Л., Хромова И.В. и др. Новое вещество с ноотропной активностью — N-5(оксиникотиноил)-L-глутаминовая кислота // Фармакол. и токсикол. — 1990. — **53**, 4. — С. 13—16.
14. Галенко-Ярошевский П.А., Тихонов А.В. Сравнительная характеристика активности препаратов лития и антиаритмических средств при строфантиновой, хлоридбариевой и хлоридкальциевой аритмиях в эксперименте // Фармакол. и токсикол. — 1985. — **66**, 2. — С. 64—69.
15. Галенко-Ярошевский П.А., Столярчук А.А., Любимов В.М. и др. Влияние солей лития на деятельность сердца // Фармакол. и токсикол. — 1988. — **51**, 5. — С. 115—118.
16. Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Галыга Д.С. и др. Влияние суфана, лидокаина и их сочетания на течение ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий у кошек // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1997. — **123**, 5. — С. 545—547.
17. Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Шейх-Заде Ю.Р. и др. Противоаритмическая активность беофола, суфана, мексидола и ТЗ-146 в сочетании с некоторыми антиаритмиками // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1998. — **125**, 5. — С. 544—547.
18. Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Шейх-Заде Ю.Р. и др. Коронаротропные свойства циклического производного ГАМК ТЗ-146 // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1999. — **128**, 8. — С. 200—203.
19. Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Линченко С.Н. и др. Влияние производного ГАМК ТЗ-50—2 на вегетативный отдел нервной системы // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2000. — **129**, 2. — С. 189—193.
20. Горчакова Н.А. Фармакологические аспекты комплексообразования кардиотропных средств с катионами биометаллов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1986. — 41 с.
21. Горчакова Н.А., Бабак В.В. Влияние таурина на содержание никотинамидных коферментов и активность НАД-гидролазы в миокарде крыс // Фармакол. и токсикол.: Респ. межведомств. сб. — К.: Здоров'я, 1990 — Вып. 22. — С. 45—48.
22. Гриневич Ю.П., Олійник С.А., Штеменко Н.І., Штеменко О.В. Антиоксидантні властивості кластерних комплексів ренію з деякими похідними масляної кислоти у плазмі крові та еритроцитах // Укр. біохім. журн. — 2003. — **75**, 1. — С. 65—71.
23. Данилова Е.И., Графова В.Н., Кукушкин М.М., Зинкевич В.А. Эффекты L-карнитина при хронических болевых синдромах // Эксперим. и клин. фармакол. — 1999. — **62**, 6. — С. 74—78.
24. Допинг и эргогенные средства в спорте / Под общ. ред. В.Н. Платонова. — К.: Олимпийская литература, 2003. — 576 с.
25. Докшина Г.А., Мизина Т.Ю., Безкровная Л.А., Борзовиков Г.В. Модификация таурином и кортикостероном гормонально-метаболических нарушений при лучевой болезни // V Всесоюз. биохимич. съезд: Тез. стенд. сообщ. — М., 1980. — Т. 2. — С. 85—88.
26. Елизарова Е.П., Ходжаулиев Б.Г., Засоловская Л.Г., Черногубова Е.В. Фармакокинетика таурина // Кардиология. — 1995. — **35**, 4. — С. 69—70.
27. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У., Безверхая И.С. Аминокислоты в медицине. — К.: Здоров'я, 1981. — 200 с.
28. Иванов Г.Г., Востриков В.А., Богушевич М.С. и др. Влияние таурина и дипептида Туг-Туг на дефибрилляцию желудочков сердца // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1992. — **113**, 5. — С. 463—464.
29. Иванова И.А., Бобков Ю.Г. Комбинированная терапия экспериментальной гипоксии головного мозга с помощью ГАМК-производных нестероидных противовоспалительных препаратов и кальциевых блокаторов // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Тез. докл. I Всесоюз. конф. — Ижевск, 1985. — С. 52.
30. Иванова И.А., Бобков Ю.Г., Лосев А.С. Изучение механизма антигипоксического действия оксипептирата лития на модели ишемии мозга // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1985. — **110**, 9. — С. 319—322.
31. Ильющенок Т.Ю., Шадурский И.С., Самохвалов Г.И., Обольникова Н.А. Защитные и лечебные свойства убихинонов СоQ при гамма-облучении // Фармакол. и токсикол. — 1983. — **46**, 6. — С. 63—66.
32. Кертис Д.Р. Аминокислотные нейромедиаторы // Фармакол. и токсикол. — 1989. — **52**, 6. — С. 4—19.
33. Князькова І.І., Циганков Л.І., Біловол А.Н. Клініко-гемодинамічні та біохімічні ефекти позитивної інотропної дії тауфону у хворих на хронічну серцеву недостатність // Ліки. — 1997. — № 1. — С. 21—23.
34. Ковалев Г.В. Итоги и перспективы фармакологического изучения нейроактивных аминокислот и их аналогов // Фармакология и клиническое применение нейроактивных аминокислот и их аналогов: Тр. Вологоград. мед. ин-та. — Волгоград: Волгоград. мед. ин-т, 1984. — Т. 37, вып. 5. — С. 11—20.
35. Ковалев Г.В., Будыгин Е.А., Гайнетдинов Р.Р. и др. Коррекция натрия оксипептиратом и нооглютилом высвобождения дофамина в стриатуме пренатально алкоголизированных крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1993. — **11**, 7. — С. 56—58.
36. Ковалев Г.В., Петров В.И., Тюренков И.Н., Эрдин-Горлева Н.М. Кардиоваскулярное действие глутаминовой кислоты // Физиол. журн. — 1995. — **31**, 2. — С. 143—148.
37. Ковалев Г.В., Тюренков И.Н. ГАМК-ергическая система и регуляция кровообращения // Фармакол. и токсикол. — 1986. — **49**, 3. — С. 11—22.
38. Кондрашова М.Н. Выяснение и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислотой // Терапевтическое действие янтарной кислоты. — Пущино, 1976. — С. 6—8.
39. Кочетов Н.И., Ремизова М.И., Макеев А.Б. Применение натриевой и литиевой соли гамма-аминомасляной кислоты при ожоговом шоке в эксперименте // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1993. — № 1. — С. 26—28.
40. Кресюн В.И., Кравченко Л.С., Кадырова Л.Л. Профилактическое и терапевтическое применение пирacetama при воспроизведенном инфаркте миокарда // Фармакол. и токсикол. — 1990. — **53**, 2. — С. 29—31.
41. Крыжановский Г.Н., Шадура А.А., Годлевский Л.С., Никулин Е.В. Влияние пантогама, никотинамида и феназепамы на судорожную активность // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1982. — **94**, 9. — С. 61—64.
42. Кулинский В.И., Михельсон Г.В. Нейропротекторный эффект ГАМКергических веществ при ишемии головного мозга // Эксперим. и клин. фармакол. — 1997. — **60**, 1. — С. 56—58.

43. *Линченко С.Н.* Антиаритмические свойства производных 5-окси(метокси)бензофурана и гамма-оксимасляной кислоты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 1989. — 23 с.
44. *Лукьянова Л.Д.* Механизмы действия антигипоксантов. Антигипоксанты — новый класс фармакологических веществ // Итоги науки и техники. Сер. фармакол. химиотерапевт. средства. — М.: ВИНТИ, 1991. — 27. — С. 5—190.
45. *Машкова Н.Ю., Алексеева Е.Н., Докшина Г.А.* Влияние наурина на содержание калия в тимocyтатах крыс после облучения // Радиобиология. — 1987. — 27, 3. — С. 372—374.
46. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: В 2-х т. — Харьков: Торсинг, 1998.
47. *Мензиков С.А., Мензикова О.В.* Влияние гамма-аминомасляной кислоты на Mg^{2+} -АТРау микросом мозга рыб (*Abramis brama L.*) // Укр. биохим. журн. — 1999. — 71, 1. — С. 109—111.
48. *Напалкова С.М.* Противоаритмическая активность аминокислот на моделях ранних окклюзионных и реперфузионных аритмий // VI Росс. национ. конгр. “Человек и лекарство”: Тез. докл. — М., 1999. — С. 93.
49. *Немова Е.П., Крылова А.М., Смольникова Н.М., Любимов Б.И.* Влияние лития оксибутирата на развитие плода и потомства в условиях алкогольной интоксикации самок крыс // Эксперим. и клин. фармакол. — 1996. — 59, 6. — С. 48—50.
50. *Новиков В.Е., Коваленко А.А.* Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Эксперим. и клин. фармакол. — 1998. — 61, 2. — С. 65—68.
51. *Олейник С., Горчакова Н., Стеценко Ю., Футорный С., Павлченко П.* Препараты аминокислот и их производных в спортивной медицине: реалии и перспективы // Спортивна медицина. — 2003. — № 1. — С. 68—78.
52. *Олійник С.А., Штеменко Н.І., Пірожкова-Паталах І.В., Штеменко О.В., Войціцький В.М.* Антирадикальна активність кластерних комплексів ренію з органічними лігандами // Доповіді НАН України. — 2001. — № 7. — С. 176—180.
53. *Олійник С.А., Штеменко Н.І., Горчакова Н.О., Штеменко О.В., Затовський І.В., Пірожкова-Паталах І.В., Паталах Д.Д., Педан Л.І.* Токсикологія сполук ренію: погляд на проблему // Современные проблемы токсикологии. — 2001. — № 1. — С. 11—15.
54. *Петров В.И., Пиотровский Л.Б., Григорьев И.А.* Возбуждающие аминокислоты (нейрохимия, фармакология и терапевтический потенциал ВАКергических средств). — Волгоград, 1997. — 168 с.
55. *Погорелый В.Е., Гаевый М.Д.* Изучение действия эмоксипина, лития оксибутирата и пикамилона на кровообращение ишемизированного мозга // Эксперим. и клин. фармакол. — 1999. — 62, 6. — С. 26—28.
56. *Покровский М.В.* Коронарное, инотропное и метаболическое действие некоторых производных нейроактивных аминокислот, пептидных препаратов и антиоксидантов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995. — 35 с.
57. *Полов П.Б.* Противоаритмическая активность комбинаций антиаритмиков с энергообеспечивающими и антиоксидантными веществами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 1981. — 15 с.
58. *Раевский К.С., Георгиев В.П.* Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты. — М.: Медицина, 1986. — 232 с.
59. *Сапронов Н.С., Торкунов П.А., Елисейев В.В. и др.* Влияние нового фенилалкиламинового производного таурина на размер зоны некроза при экспериментальном инфаркте у крыс // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1999. — № 4. — С. 19—20.
60. *Саратиков А.С., Замощина Т.А.* Нейрофизиологический анализ серотонинергических эффектов лития оксибутирата // Фармакол. и токсикол. — 1990. — 53, 2. — С. 13—15.
61. *Сергеев П.В., Левковец В.С.* Защитные свойства некоторых моноаминов и аминокислот при индометациновом повреждении желудка крыс // Фармакол. и токсикол. — 1991. — 54, 3. — С. 37.
62. *Смелянская Г.Н., Шевченко Н.В., Старцева Е.В., Балаклеевский А.И.* Механизм антигипоксического и антиишемического действия ГАМК // Фармакол. коррекция гипоксич. состояний: Материалы 2 Всес. конф. / Ин-т фармакол. АМН СССР. — Гродно, 1991. — С. 173.
63. *Соловйов А.І., Стефанов О.В., Даниленко В.С.* Модулятори Ca^{2+} -чутливості скоротливого апарату м'язових клітин — новий клас лікарських засобів: до проблеми створення істинних кардіо- та вазотоніків // Ліки. — 1997. — № 4. — С. 3—9.
64. *Столярчук А.А., Сторожук Б.Г., Бобрук В.П., Лычко В.Г.* Исследование влияния бензофураокина и лития оксибутирата на величину почечного кровотока у собак с термической травмой // Фармакол. и токсикол. — 1990. — 53, 4. — С. 88.
65. *Тихонов А.В.* Влияние лития оксибутирата на нарушения ритма сердца в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 1985. — 21 с.
66. *Торкунов П.А., Сапронов Н.С.* Действие нового производного таурина при различных вариантах гипоксических состояний // Эксперим. и клин. фармакол. — 2000. — 63, 1. — С. 37—46.
67. *Уваров А.В.* Влияние некоторых производных гамма-аминомасляной кислоты на нарушения сердечного ритма и коронарное кровообращение в условиях ишемизированного миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 1990. — 23 с.
68. *Фетисова Н.И., Тютенко И.Ю., Сафронова А.Л. и др.* Средство для лечения сердечно-сосудистой недостаточности // Патент 2001656, Россия, МКИ5 А61К31/255 — № 4954783/14. Заявл. 12.05.91, опублик. 30.10.93. — Бюл. № 39—40.
69. *Чередник И.Л., Шейх-Заде Ю.Р., Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В.* Антиаритмическое действие производного ГАМК ТЗ-50—2 при нейрогенной фибрилляции предсердий // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2000. — 129, 3. — С. 302—303.
70. *Шейбак В.М.* Регуляция и патофизиологическое значение метаболизма аминокислот с разветвленной патофизиологической цепью // Здравоохр. Белоруссии. — 1999. — № 6. — С. 27—29.
71. *Штеменко Н.І., Олійник С.А., Штеменко О.В., Пірожкова-Паталах І.В., Войціцький В.М., Горчакова Н.О.* Антигемолітична активність кластерних комплексів ренію з органічними лігандами // Доповіді НАН України. — 2001. — № 6. — С. 194—198.
72. *Buisson A., Plitkinedi-Baulu R.* The neuroprotective effect of a nitric oxide inhibitor in a rat model of locul cerebral ischaemia // Brit. J. Pharmacol. — 1992. — 106, 5. — P. 766—767.

73. *Calabrese F., Valente M., Petenazzo E. et al.* The protective effects of L-arginine after liver ischemia // *J. Pathol.* — 1997. — **183**, 4. — P. 477—485.
74. *Cocome J.A., Jorda J., Espinos D. et al.* Effect of N-acetylcysteine on the oxidative burst induced by phagocytosis of bacteria in human leucocytes // *Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.* — 1998. — **20**, 4. — P. 301—305.
75. *Dan G.A., Gorta A., Stanescu C.* The importance of chronic dose of N-acetylcysteine in the prevention of development of nitrate tolerance // *Eur. Heart. J.* — 1998. — 19. — P. 474.
76. *Dananberg J., Sider R.S., Grekin R.J.* Sustained hypertension induced by orally administered nitro-L-arginine // *Hypertension.* — 1993. — **21**, 3. — P. 359—363.
77. *Davis J., Evans R.H.* Recent advances in the pharmacology of excitatory amino acids in the mammalian control nervous system // *Excitoxin: Proc. Int. Symp. (Stockholm, Aug., 26 — 27, 1982).* — New York, London: Harper and Brothers, 1984. — P. 43—54.
78. *Gryglewski R.G.* Superoxide anion and nitric oxide in control of biological functions // *Pharm. Weenbl. Sci. Ed.* — 1992. — **14**, 5, Suppl. — P. 7.
79. *Izhan U., Schwaib H., Borman J.B., Merin G.* Cardioprotective effect of L-arginine in myocardial ischemia and reperfusion in an isolated rat heart model // *J. Cardiovasc. Surg.* — 1998. — **39**, 3. — P. 321—329.
80. *Lammek B., Kanikczna E., Wierzba T. et al.* Synthesis and some pharmacological properties of new V_1/V_2 antagonists of arginine-vasopressin with structural changes at their N-terminals // *Pol. J. Pharmacol. and Pharmacy.* — 1992. — **44**, 2. — P. 179—186.
81. *Lefevre R.A., Hasrat J., Gobert A.* Influence of N-nitro-L-arginine methylester on vagally induced gastric relaxation in the anaesthetized rats // *Brit. J. Pharmacol.* — 1992. — **105**, 2. — P. 315—320.
82. *Lehman C.H., Luther D., Stems W. et al.* Accelerated restoration on interstitial nucleotides during post ischemic reperfusion by pretreatment with superoxide dismutase: Abstr. 20 Nord. Congr. Physiol. and Pharmacol. (Copenhagen, Aug. 16 — 19, 1992) // *Acta Physiol. Scand.* — 1992. — **146**, 608, Suppl. — P. 161.
83. *Liaudet L., Gnaegi A., Rosselet A.* L-lysine on nitric oxidoproduction in endotoxic shock // *Br. J. Pharmacol.* — 1997. — **122**, 4. — P. 742—748.
84. *Okazaki J., Komori K., Kawasaki K. et al.* L-arginine inhibits smooth muscle cell proliferation of vein graft intimal thickening in hypercholesteremic rabbits // *Cardiol. Res.* — 1997. — **36**, 3. — P. 429—436.
85. *Saitrio E.L., Saitrio P.* Comparison of effects of nicotine acid or tryptophan 2,3 dioxygenase in acute and chronic studies // *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* — 1990. — **102**, 2. — P. 251—258.
86. *Tousolis D., Grabann D., Tentolouns et al.* Coronary stenosis dilatation induced by L-arginine // *Lancet.* — 1997. — **349**, 9068. — P. 1812—1813.
87. *Wan F.S., Leih Z.X.M., Gong W.H.* Влияние таурина на активность аденозинтрифосфатазы при ишемии миокарда у крыс // *Clin. Pharmacol. Bull.* — 1998. — **14**, 3. — P. 226—228.

Надійшла 08.08.2004