

## ИЗУЧЕНИЕ ТЕРМОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ КОМБИНАЦИИ СИДНОКАРБА И ЛАДАСТЕНА

М. Н. Левина, Б. А. Бадыштов, Т. С. Ганьшина<sup>1</sup>

Изучены термопротекторные свойства комбинации, состоящей из сиднокарба (10 или 20 мг/кг) и ладастена (10 или 20 мг/кг) в соотношении 1:1, а также ее влияние на гемодинамику и дыхание животных. Обнаружено, что комбинация сиднокарба (20 мг/кг) и ладастена (20 мг/кг) проявляет термопротекторные свойства, увеличивает регионарный и локальный мозговой кровоток, а также частоту дыхания.

**Ключевые слова:** психостимуляторы, гипертермия, гемодинамика, сиднокарб, ладастен

### ВВЕДЕНИЕ

Снижение физической и умственной работоспособности человека, возникающее в ходе температурного воздействия, определяет целесообразность использования в необходимых случаях в качестве средств фармакологической коррекции препаратов психостимулирующего типа действия [3, 6, 9, 10]. Вместе с тем фармакологический спектр препаратов этой группы включает активацию центральных и периферических моноаминергических систем организма, что сопровождается интенсификацией процессов производства тепла с одновременным затруднением его отдачи во внешнюю среду [4, 8]. Ранее выполненные исследования по изучению в качестве термопротекторов отдельно сиднокарба и ладастена свидетельствуют, что эффективность их применения в данных случаях регламентируется конкретными характеристиками режима перегревания и тепловой нагрузки [2, 3, 7, 9, 10]. Имеющиеся сведения о молекулярных механизмах действия указанных препаратов позволяют полагать, что их совместное применение может сопровождаться возникновением большей “универсальности” термопротективного действия [2, 3, 7].

Целью настоящей работы является изучение при различных режимах перегревания термопротекторных свойств комбинации, включающей сиднокарб и ладастен в соотношении 1:1, а также ее влияния на дыхание и гемодинамику.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты с тепловой нагрузкой проводили на беспородных мышах-самцах массой 22 – 28 г (питомник “Столбовая”, РАМН), содержащихся в течение двух недель до эксперимента в стандартных условиях вивария по 10 особей в клетке.

Мышей перегревали в термостате с пассивной вентиляции и влажностью воздуха 80 – 85 % при температуре 39 или 41° С. Животных взвешивали и измеряли

температуру ядра тела перед помещением в термостат и сразу после гибели. Момент гибели определяли по остановке дыхания.

Влияние перегревания оценивали по времени жизни животных ( $\tau$ , мин.), общей потере массы (воды) тела ( $\Delta m$ , г), скоростям влагопотери ( $\Delta m/\tau$ , г/мин) и прироста ректальной температуры (° С/ $\tau$ , ° С/мин). Изменения массы и температуры тела, а также скорость этих изменений вычисляли методом прямых разностей.

Изучение влияния комбинации на дыхание и гемодинамику проводили на белых беспородных крысах в условиях общей анестезии хлоралгидратом (300 – 400 мг/кг внутривенно) и спонтанного дыхания.

Регистрацию регионарного мозгового кровотока в системе внутренних сонных артерий производили с помощью ультразвукового флоуметра фирмы “Transonic Systems Inc.” (США), локальный мозговой кровоток измеряли лазерным доплеровским флоуметром той же фирмы в теменной области коры большого мозга крыс. Частоту сердечных сокращений рассчитывали по ЭКГ, которую регистрировали у крыс с помощью электрокардиографа во II стандартном отведении, частоту дыхания определяли с помощью хирургического монитора МХ-01. Во всех экспериментах регистрировали системное давление в бедренной артерии. Комбинацию ладастена и сиднокарба вводили внутрь в виде суспензии с твин-80 за 1 ч до начала эксперимента. Контрольным животным вводили дистиллированную воду с таким же количеством твин-80.

Результаты обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента и *W*-критерия Вилкоксона.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне комбинации сиднокарба (10 мг/кг) и ладастена (10 мг/кг) достоверное увеличение, по сравнению с контролем, претерпела лишь скорость нарастания ректальной температуры при обоих режимах перегревания (табл. 1).

<sup>1</sup> Лаборатория фармакогенетики (зав. — акад. РАМН С. Б. Середенин), ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

Таблица 1. Влияние комбинаций сиднокарба и ладастена на устойчивость животных к перегреванию

Показатель	Контроль		Комбинация сиднокарба (10 мг/кг) и ладастена (10 мг/кг)		Комбинация сиднокарба (20 мг/кг) и ладастена (20 мг/кг)	
	39 °С	41 °С	39 °С	41 °С	39 °С	41 °С
$\tau$	53,3 ± 1,5	52,7 ± 1,9	47,9 ± 3,3	55,9 ± 1,9	60,2 ± 2,7*	69,1 ± 1*
$\Delta t$	1,55 ± 0,11	1,87 ± 0,26	1,53 ± 0,15	2,36 ± 0,22	1,30 ± 0,13	1,43 ± 0,08*
$\Delta t/\tau$	0,029 ± 0,002	0,037 ± 0,003	0,032 ± 0,002	0,042 ± 0,003	0,022 ± 0,002*	0,023 ± 0,002*
$T_0$	38,1 ± 0,1	37,1 ± 0,1	37,5 ± 0,1	37,2 ± 0,1	36,4 ± 0,2	37,1 ± 0,1
$T_k$	39,9 ± 0,2	39,9 ± 0,1	39,8 ± 0,2	40 ± 0,3	40,4 ± 0,2	38,2 ± 0,1
$\Delta T$	1,8 ± 0,1	2,8 ± 0,2	2,1 ± 0,3	3,3 ± 0,2*	1,8 ± 0,3	2,8 ± 0,3
$\Delta T/\tau$	0,034 ± 0,001	0,051 ± 0,002	0,044 ± 0,001*	0,059 ± 0,003*	0,029 ± 0,001*	0,040 ± 0,002*

Примечание. \* — Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с соответствующим контролем.

Таблица 2. Влияние комбинации сиднокарба (20 мг/кг) и ладастена (20 мг/кг) на параметры гемодинамики и дыхания

Параметр	Регионарный мозговой кровоток, мл/мин	Локальный мозговой кровоток, усл. ед.	Артериальное давление, мм. рт. ст.	Частота дыхания, в минуту
До введения комбинации	6,8 ± 0,6 (7)	20,3 ± 2,4 (6)	137,3 ± 6,4 (7)	69,3 ± 2,2 (9)
После введения комбинации	8,0 ± 0,8* (7)	25,7 ± 2,2* (6)	120,7 ± 4,3* (7)	84,0 ± 3,4* (9)

Примечание. \* — Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем по W-критерию Вилкоксона. В скобках — число животных.

Введение комбинации сиднокарба (20 мг/кг) и ладастена (20 мг/кг) за 1 ч до помещения в термостат сопровождалось увеличением продолжительности жизни мышей при 39 и 41 °С. Можно полагать, что наблюдаемый на фоне комбинации в данной дозе феномен обусловлен рационализацией процесса испарительной теплоотдачи, о чем свидетельствуют меньшие, по сравнению с соответствующим контролем, величины, характеризующие скорость влагопотерь и обусловленное этим снижение, несмотря на большую продолжительность пребывания животных в экспериментальной установке, общих потерь жидкости (табл. 1). Скорость нарастания ректальной температуры оказалась на фоне комбинации сиднокарба (20 мг/кг) и ладастена (20 мг/кг) наименьшей по сравнению с контролем.

Изучение влияния комбинации сиднокарба (20 мг/кг) и ладастена (20 мг/кг) на гемодинамику и дыхание показало, что препарат увеличивает регионарный мозговой кровоток в среднем на 16, а локальный — на 30 %, что, однако, сочетается с небольшим, но статистически достоверным падением артериального давления (табл. 2). В этих же условиях наблюдалось увеличение частоты дыхания в среднем на 20 % по сравнению с контрольными значениями.

Совокупность полученных данных позволяет предположить, что термопротекторный эффект комбинации, по крайней мере частично, может быть обусловлен комплексным воздействием на изученные физиологические системы. Известно, что усиление испарительной отдачи тепла с поверхности тела, достигаемое за счет расширения поверхностных сосудов и перераспределения крови от ядра тела к его перифе-

рии является одним из наиболее эффективных механизмов поддержания температурного гомеостаза при перегревании организма [1, 5]. Это может приводить к нарушению кровоснабжения ряда внутренних органов, в том числе головного мозга, чем, вероятно, и обусловлено возникновение частых при перегревании организма осложнений в виде снижения умственной и физической работоспособности, а в тяжелых случаях — тошноты, рвоты, потери сознания и т.д. С этих позиций следует считать, что усиливающее мозговой кровоток действие комбинации с одновременным снижением артериального давления, свидетельствующим о дилататорном влиянии, может способствовать адаптации организма к тепловой нагрузке. Следует также рассматривать полезным в отношении более полного приспособления к температурному воздействию и отмеченное в присутствии комбинации увеличение частоты дыхания, поскольку известно, что до 16 % избыточного тепла удаляется из организма через легкие.

## ВЫВОДЫ:

1. Комбинация сиднокарба (20 мг/кг) и ладастена (20 мг/кг) проявляет термопротекторные свойства.
2. Указанная комбинация сиднокарба и ладастена оказывает влияние на регионарный и локальный мозговой кровоток, увеличивает частоту дыхания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Ажаев, *Физиолого-гигиенические аспекты действия высоких и низких температур*, Наука, Москва (1979), с. 176.
2. Б. А. Бадыштов, С. И. Сытник, В. А. Пастушенков и др., *Физиология человека*, 19(5), 127 – 134 (1993).

3. Б. А. Бадыштов, А. С. Лосев, А. Л. Махнычева и др., *Вопр. мед. химии*, **41**(95), 54 – 57 (1995).
4. Б. А. Бадыштов, А. С. Лосев, С. И. Сытник и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(5), 68 – 71 (1995).
5. Н. Б. Козлов, *Патобиохимия и патогистология перегревания*, Смоленск (1978), сс. 49 – 53.
6. Н. Б. Козлов, *Гипертермия: биохимические основы патогенеза профилактики, лечения*, изд. Воронежского университета, Воронеж (1990), с. 104.
7. И. И. Козловский, *Ноостимуляторы*, Чита (1988), сс. 34 – 36.
8. И. С. Морозов, Ефимова Л. П., Крыжановский С. А., *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(1), 33 – 36 (2000).
9. Н. Н. Самойлов, Е. Н. Третьякова, А. С. Лосев и др., *Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств. Сборник тезисов 1-го съезда Российского научного общества фармакологов*, Москва (1995), с. 370.
10. В. П. Строганов, А. В. Акиншин, Л. Ю. Назаров и др., *Тезисы докладов, 3 Всесоюзная конференция*, Москва (1990), сс. 239 – 240.

Поступила 13.05.05

## THERMOPROTECTOR PROPERTIES OF A COMBINATION OF SYDNOCARB WITH LADASTEN

M. N. Levina, B. A. Badyshtov, and T. S. Gan'shina

Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

Thermoprotector properties of a 1 : 1 combination of sydnocarb and ladasten (both in a dose of 10 or 20 mg/kg) along with its effect on the hemodynamics and respiration in experimental animals were studied. The combination of sydnocarb (20 mg/kg) and ladasten (20 mg/kg) produced a significant thermoprotector effect, enhanced the regional and local cerebral flow, and increased the respiration rate.