

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ УКРАЇНИ
СІМФЕРОПОЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ.
М.В.ФРУНЗЕ**

На правах рукопису

Аль-Нажар Ільхам Юсеф

УДК 612.115.612.015.3

**ВПЛИВ НОВИХ ПОХІДНИХ АМІНОКАПРОНОВОЇ КИСЛОТИ НА ГЕМО-
СТАЗ І ФІБРИНОЛІЗ В НОРМІ І ПРИ АКТИВАЦІЇ ПРОТЕОЛІЗУ КРОВІ**

03.00.13 – фізіологія людини та тварин

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Сімферополь - 1997





00737983 (.)

Дисертаційно є рукопис.

Робота виконана на кафедрі клінічної лабораторної діагностики і кафедрі клінічної біохімії та судово-медичної токсикології Харківського інституту удосконалення лікарів міністерства охорони здоров'я України.

- Науковий керівник: – доктор медичних наук, доцент
Ткач Юрій Іванович,
завідуючий кафедрою клінічної
лабораторної діагностики ХИУЛ
- Науковий консультант: – доктор фармацевтичних наук, професор
Петюнін Геннадій Павлович,
завідуючий кафедрою клінічної біохімії
і судово-медичної токсикології ХИУЛ
- Офіційні опоненти: – доктор біологічних наук, професор
Темурьянц Наталія Арменаковна,
професор кафедри фізіології людини і тварин
Сімферопольського університету
- доктор біологічних наук
Тимошенко Ольга Павлівна,
керівник лабораторії біохімії та
експериментального моделювання
ХНДІ ортопедії та травматології
ім. проф. М.І.Ситенко
- Провідна організація: – Харківський державний університет
ім. О.М.Горького кафедра фізіології людини і
тварин Міністерства освіти України, м.Харків

Захист дисертації відбудеться 25 09 1997 г. в 14:00 годин на засіданні спеціалізованої вченої Ради К 20.02.02. Сімферопольського державного університету (333 036, м.Сімферополь, вул.Ялтинська, 4).

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Сімферопольського державного університету, вул.Ялтинська, 4.

Автореферат розіслано 24 08 1997 г.

Учений секретар
спеціалізованої вченої Ради,
кандидат біологічних наук, доцент

А.В.Янцев

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. В організмі постійно здійснюються складні протизгортаючі механізми, які зберігають кров в рідкому стані, частиною яких є фібринолітична система, яка з допомогою своїх протеолітичних ензимів приймає участь у обміні білків, гормонів та інших сполук, у попередженні виникнення шоку, кровотеч і тромбозів, запалення і алергії, пухлинних і ін. хвороб. Від можливостей її функціонального стану залежить збереження здоров'я і одужування хворих [Андриєнко Г.В., 1979, 1981; Кудряшов Б.А., 1975; Веремєнко К.Н., 1971, 1988; Фермілен, 1984; Баркаган З.С., 1988; Іванов Є.П., 1991; Денхем 1989; Collen, 1980; Gaffney, 1981; Грищок А.І., 1969, 1994; Гаврилов О.К., 1984; Дранник Г.Н., 1987].

Активация фібринолізу відбувається не тільки при виникненні хвороб, але й при різних функціональних станах організму і життєвих ситуаціях, викликаних занепокоєнням та емоційним збудженням, переляком, страхом, тривалою гіподинамією чи фізичними перевантаженнями, гіперкапнією, гіпоксемією чи гіпероксією, вагітністю чи травмами [Андрєєнко Г.В., 1985; Фермілен, 1984; Калишевська Т.М., 1982; Дерягина Г.П., 1971; Меньшиков В.В., 1982; Тиц, 1986; Hawkey, 1975; Малютіна Н.Б., 1970; Бишевська А.Ш., 1986].

У зв'язку з цим актуальність вивчення можливості нормалізуючої регуляції посиленого (активізованого) фібринолізу-протеолізу крові з допомогою синтетичних антифібринолітиків є очевидною, так як вони більш доступні, дешеві і не викликають сенсibiliзації [Пелькіс П.С. та ін., 1986; Івлева А.Я., 1971; Меркулов М.Ф., 1969; Белоусов Ю.Б. та ін., 1993].

Одним з широко використовуваних на практиці штучних антифібринолітиків з кровозупиняючим, протизапальним і антиалергічним ефектом є ϵ -амінокапронова кислота (ϵ -АКК), яка з успіхом приміняється при лікуванні хронічного тонзиліту [Риндіна А.М., 1975; Пигулевський О.А., 1971; хронічного вазомоторного риніту та носових кровотеч [Ситніков В.П., 1971; Гаджиев М.К., 1975]; хронічного бронхіту [Підлубна Л.С., 1981], бронхіальної астми [Ахунова А.М., 1972], саркоїдозу [Давида Р.С., 1987], кровотеч з пульпи зуба [Телев'яч І.П., 1974], переломів і ран [Пініеліс І.С., 1976, Беліков П.П., 1980], гострих виразкових кровотеч [Луцев'яч Э.В., 1974], виразкової хвороби шлунку [Павлова Н.И., 1981; Чибишев С.М., 1984; Чернін, 1986], панкреатиту [Губергріц А.Я., 1973], хронічного ентероколіту [Поливода С.В., 1984 Візир А.Д., 1986], гломерулонефриту [Белєцька Г.О., 1973], ревматоїдного артриту [Сенаторова Г.Ф., 1976], геморагічних діатезів [Баркаган З.С., 1965], алергічних васкулітів [Баркаган З.С., 1966; Дзизинський А.А., 1968; Таловская Ж.С., 1974], псоріазу [Суворов А.П., 1989], геморагічних дерматозів [Іванов О.Л. та ін., 1983], при хірургічному лікуванні геморагічних дисультів [Лобкова Т.Н., 1971; Gralnika, 1971], очних крововиливів [Тартаковська А.И., 1974], хво-

роб серця та судин [Покровський П.І., 1971; Рогозин Р.Р. та ін., 1977], аде-номи простати [Дибобас Н.М., 1970, 1971; Gerald, 1993]. Ефективність використання ЕАКК пов'язана з пригніченням активаторів плазміногену і плазміну, з нейтралізацією фібринолізину, калікреїну, трипсину і урокінази, із зниженням проникливості капілярів для білків і плазми, із зміцненням кров'яного згустку [Брискін А.І., 1973; Машковський М.Д., 1988; Відаль, 1995, 1997; Дзизинський А.А., 1968; Gerald, 1993].

Однак ЕАКК може викликати ускладнення з відсутністю виразного нормалізуючого впливу на процеси гемостазу при хворобах нирок із уповільненням екскреторної функції, при вагітності, тромбозах і емболіях, порушеннях мозкового кровообігу [Брискін А.І., 1973; Суслопаров, 1970; Екіня Г.Л. та ін., 1979; Машковський М.Д., 1988; Відаль, 1995, 1997; Три-нус Ф.П., 1989; Харкевич Д.А., 1987; Gerald, 1993].

Необхідний пошук інших антифібринолітичних засобів привів до синтезу ряду нових речовин (N,N¹-оксаліламінокапронової кислоти – N,N¹-ОАКК, N¹-карбоксиметилноксамоіламінокапронової кислоти – N¹-КМОАКК, N¹-карбоксиметилноксамоіламінокапронової кислоти – N¹-КЭОАКК, гідразінооксаліламінокапронової кислоти – ГОАКК, П-сульфанілооксанілоіламінокапронової кислоти – П-СОАКК, О-нітрооксанілоіламінокапронової кислоти – О-НОАКК) [Абдуллаєва Б.М., 1989, 1991; Петюнин Г.П., 1984, 1990; 1991] в Харківському інституті удосконалення лікарів, біологічна активність яких була невідомою. Тому виконані дослідження дуже тісно пов'язані з науково-дослідницькими роботами в ХІУЛ (Госреєстрація № 01890011484).

Мета роботи. Встановити ефективність дії нових похідних амінокапронової кислоти (N,N¹-ОАКК; N¹-КМОАКК; N¹-КЭОАКК; ГОАКК; П-СОАКК; О-НОАКК) на процеси гемостазу і фібринолізу в нормі і при експериментальній активації протеолізу-фібринолізу крові.

Задачі роботи. Вивчити зміни у щурів в нормі, після введення трипсину, ε-амінокапронової кислоти і її нових похідних:

1. Часу тривалості кровотечі, маси сухого залишку загубленої крові для характеристики стану первинного гемостазу.

2. Протромбінового часу (тромбопластинового індексу) – для характеристики другої фази згортання крові – фази утворення тромбіну.

3. Вміст фібриногену, активності XIII фактору – для характеристики третьої фази згортання – фази утворення фібрину.

4. Активності антитромбіну III, часу еуглобулінового лізису і коефіцієнту лізису – для характеристики стану протизгортаючої системи.

5. Часу антиплазмінової активності і коефіцієнту антиплазмінової активності – для характеристики стану антифібринолітичної системи крові.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше з допомогою комп'ютерних програм Chembase і ОРАКУЛ у нових речовин N,N¹-ОАКК, N¹-КМОАКК, N¹-КЭОАКК, ГОАКК, П-СОАКК і О-НОАКК передбачені

аналгетична, антипіретична, антибактеріальна, антиангінальна, антиаритмічна, антиалергічна, антипухлинна, метаболітно-регуляційна, антигельмінтна, гіпотензивна, антифібринолітична, а у п-СОАКК і о-НОАКК ще і гемостатична, судинорозширююча, антивірусна, антизапальна, антигрибкова, антитуберкульозна і транквілізуюча активності, поява яких вірогідна при введенні цих речовин здоровим і з відхиленням від норми тваринам і людині. Вперше в експериментах на здорових щурах виявлені антифібринолітичні і гемостатичні властивості нових речовин N,N¹-ОАКК, N¹-КМОАКК, N¹-КЕОАКК, ГОАКК, П-СОАКК і О-НОАКК.

Вперше встановлено, що нові речовини в дозах від 30 мг/кг до 3 г/кг у здорових тварин і при трипсиновій моделі активації протеолізу-фібринолізу скорочують час тривалості кровотечі, зменшують масу сухого залишку загубленої крові, скорочують протромбіновий час, збільшують концентрацію фібриногену і час активності XIII фактору, збільшують час активності антитромбіну III, час еуглобулінового лізису і час антиплазмінової активності, дякувати чому коректують тромбоцитосудинний ланцюг гемостазу, фази утворення тромбіну і фібрину, покращують співвідношення натуральних первинних антикоагулянтів, нормалізують процеси фібринолізу і антифібринолізу.

Вперше доказано, що N¹-КМОАКК і ГОАКК нормалізують процеси гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу в декілька разів менших дозах в порівнянні з ЕАКК.

Практичне значення одержаних результатів. Вперше виявлені антифібринолітичні і гемостатичні властивості нових речовин і одержане посвідчення на раціоналізаторську пропозицію №269.96 «Спосіб лічення порушення фібринолізу у животнох с допомогою N,N¹-оксалиламінокапронової кислоти» є експериментальним обґрунтуванням подальших досліджень щодо розробки нових ліків, які можуть знайти застосування як коректори при відхиленнях від норми фібринолізу у тварин і людини. Одержані дані можуть бути використані в учбовому процесі у вузах на кафедрах фізіології, біохімії, фармакології, лабораторної діагностики та ін.

Виявлені закономірності того, що при дії сильних протеолітиків активізується не тільки фібриноліз, але змінюється також всі ланки гемостазу в порівнянні з нормою, можуть бути використані для розробки рекомендацій щодо діагностики і корекції лікування станів і захворювань із посиленням фібринолізу.

Показники гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу, встановлені у інтактних щурів та після введення 0,9% розчину хлориду натрію, можуть бути використані як критерії норми для порівняння при виконанні експериментальних науково-практичних робіт по гемостазіології.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно здійснив експерименти на тваринах, взяття крові, підготовку її до досліджень і визначення

показників першої, другої і третьої фаз згортання, протизгортання і антифібринолізу, пошук і реферування джерел інформації, статистичну обробку результатів декількох тисяч лабораторних показників, написання розділів дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації обговорювалися на засіданнях кафедр клінічної біохімії, клінічної лабораторної діагностики, клінічної біохімії і судово-медичної токсикології Харківського інституту удосконалення лікарів, кафедр біохімії і фізіології Харківського державного університету.

Публікації по темі дисертації. По темі дисертації опубліковано 6 статей в журналах, з яких 3 без співавторів, 2 статті прийняті редколегіями журналів до друку, одержано свідоцтво на раціоналізаторську пропозицію в ХІУЛ.

Об'єм і структура роботи. Дисертація викладена на 174 сторінках друкованого тексту, містить 37 таблиць, 22 малюнки і складається із вступу, огляду літератури, опису методів досліджень, викладення одержаних результатів і їх обговорення, заключення, висновків, списку використаних джерел інформації, який містить 306 джерел, серед них 87 іноземних авторів.

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

При виконанні роботи було здійснено пошук аналогів амінокапронової кислоти (АКК), що входить в структуру нових речовин, за допомогою комп'ютерної програми Chembase на комп'ютері IBM PS/ 14 MB / 170 MB [Martin Negwer, 87]. Припущення біологічної активності нових сполук було вивчено з допомогою комп'ютерної програми «ОРАКУЛ» (оптимізований розпізнаючий алгоритм конструювання удосконалених ліків), яка працює на основі різновиду алгоритму по логіко-структурних закономірностях [Розенбліт А.Б., Голендер В.Е., 1983].

По ходу рішення поставлених завдань були проведені експерименти на пацюках-самцях масою 200–300 г лінії Вістар (табл. 1.). Всім тваринам вводили внутрічеревино стерильні розчини обсягом 2–4 мл (0,9% розчин хлориду натрія, трипсин в дозі 75 мг/кг, нові речовини в дозах 0,03; 0,05; 0,2; 0,5; 0,7; 1,0; 2,0 і 3,0 г/кг) і через 60 хв. брали кров з серця для біохімічних досліджень [Западнюк І.П. та ін., 1961, 1983].

Для вивчення впливу речовин на стан первинного гемостазу визначали час тривалості кровотечі (ТК) з хвоста і масу сухого залишку загубленої крові (МСЗЗК) [Акопов І.Е. та ін., 1971]. Для характеристики стану фази утворення тромбіну визначали протромбіновий (тромбопластинний) час (ПЧ) і протромбіновий індекс (ПІ) [Меньшиков В.В., 1987; Панченко Н.І., 1991]. Щоб оцінити стан фази утворення фібрину визначали активність XIII фактору (АХІІІф.) [Балуда В.П. та ін., 1980; Меньшиков В.В., 1987] і вміст фібриногену (Фг) в плазмі спектрофотометричним методом

[Беліцер В.А. і ін., 1983; Панченко Н.І., 1991].

Таблиця 1. – Об'єкти і обсяг виконаних досліджень.

№ з/п	Найменування розділів	Кільк. серій	Кільк. тварин	Кільк. вивч. показників
1.	Показники гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу у здорових щурів	16	98	1274
2.	Показники гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу у щурів з трипсиновою моделлю	2	13	169
3.	Вплив ЕАКК на показники гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу у щурів з трипсиновою моделлю	9	54	702
4.	Вплив N,NOАКК на показники гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу у щурів з трипсиновою моделлю	8	49	637
5.	Вплив N-КМОАКК на показники гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу у щурів з трипсиновою моделлю	7	42	474
6.	Вплив N-КЕОАКК на показники гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу у щурів з трипсиновою моделлю	3	18	234
7.	Вплив ГОАКК на показники гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу у щурів з трипсиновою моделлю	3	18	234
8.	Вплив п-СОАКК на показники гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу у пацюків з трипсиновою моделлю	1	6	78
9.	Вплив о-НОАКК на показники гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу у щурів з трипсиновою моделлю	1	6	78
	РАЗОМ:	50	304	3880

З метою оцінки стану первинних природних антикоагулянтів, визначали активність антитромбіну III (АТІІІф.) [Іванов Е.П., 1983, 1991]. Для характеристики стану фібринолітичної і антифібринолітичної систем визначали також час еуглобулінового лізису (ЧЕЛ), час антиплазмінової ак-

тивності (ЧАПА) і коефіцієнт антиплазмінової активності (КАПА) [Іванов Е.П., 1981]. Розраховували коефіцієнт лізису (КЛ), характеризуючий залежність фібринолітичної активності крові від вмісту фібриногену [Панченко Н.І. та ін., 1981; Цись О.В., 1993]. Результати статистично оброблені за методом Стюдента-Фішера [Монцевичюте-Ерінгене В.С., 1964; Мінцер О.П. та ін., 1982].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані, одержані при виконанні роботи, запевняють у тому, що нові похідні АКК мають гемостатичну і антифібринолітичну дію різної сили в умовах трипсинової активації протеолізу-фібринолізу і у здорових щурів.

Нові речовини були досліджені при використанні комп'ютерної програми «Chembase» на основі пошуку аналогових структур за формулами щавлевої і оксамової кислот, які входять в структуру похідних АКК. Було встановлено передбачену протизапальну активність N¹-КЕОАКК і N¹-КМОАКК, передбачену гемостатичну активність О-НОАКК і П-СОАКК, а також передбачену антифібринолітичну активність всіх досліджуваних сполук, як похідних АКК. Останнє узгоджується з відомими практичними даними про виражені антифібринолітичні властивості ЕАКК. Відомо, що при тривалому штучному кровообігу під час операцій введення ε-АКК запобігає активації фібринолізину і виникненню кровотечі [Abe, 1962; Gans, 1962; Wess, 1964; Куценко Т.А., 1966, 1968; Безносикова В.К., 1968; Gralnick, 1970; Малиновський Н.Н. і ін., 1971; Шевченко Л.І. і ін., 1984]. Обґрунтовано застосування ε-АКК для лікування геморагічних діатезів [Полушкин Б.В., 1963; Баркаган З.С., 1965; Морозова В.Т. і ін., 1966; Strauss, 1965; Welsh, 1971; Storti, 1972; Cuttan, 1973] і, у тому числі, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [Bauters, 1970; Шевченко Л.І., 1970; Тарасов Н.І., 1972; Данилина З.А. і ін., 1975; Walsh, 1975; Shakrabarti, 1980; Gardner, 1980; Белоусов Ю.Б. і ін., 1993]. Встановлено, що при патологічному підвищенні фібринолітичної активності крові, виникаючому за різних умов, ε-АКК має здібність зупиняти кровотечу [Okamoto, 1964; Lohmann, 1964; Loeffler, 1970].

З допомогою комп'ютерної програми «ОРАКУЛ», яка має базу даних з 58 видів біологічної активності застосовуваних ліків, для шести нових речовин (при аналізі їх структурних формул) були відібрані найбільш вірогідні фармакологічні властивості. У всіх сполук на основі розрахунку великих коефіцієнтів довіри (0,25) і коефіцієнтів ефективності (8,5) прогнозується протиалергічна активність. Це погоджується з тим, що ε-АКК з успіхом використовується для лікування посттрансфузійних алергічних ускладнень [Mikata, 1959], алергічного васкуліту шкіри, хронічної екземи, кропивниці [Frank, 1972; Товстих П.І. і ін., 1974; Затиця Л.О. і ін., 1975], алергічних риносинуситів [Гербер В.Х., 1974; Риндіна А.М., 1975]. При

введенні тваринам ЕАКК запобігає розвитку смертельного анафілактичного шоку [Затикян Л.О., 1973].

У всіх нових сполук прогнозується протипухлинна активність з великими коефіцієнтами довіри (0,25-0,29) і ефективності (3,2-3,7). Цьому не суперечать дані про лікування геморагічного синдрому у хворих з гострими і хронічними лейкозами [Nilsson, 1960; Кунтеля Т.О., 1974; Бога М., 1970; Артемкіна Н.І., 1966], а також про те, що при злоякісних пухлинах у пацюків лікування ϵ -АКК сприяє підвищенню вмісту фібриногену, міченого радіонуклідом, в місцях гострого і хронічного запалення в органах, в яких він затримується довше [Шлыгина О.Е., 1973]. Великими коефіцієнтами довіри (0,18-0,24) і ефективності (1,4-1,9) обґрунтовано прогноз наявності у шести речовин метаболітно-регуляторної активності, що може використовуватись для нормалізації обміну речовин при хворобах підшлункової залози, печінки та ін. З цим узгоджуються дані про ефективність лікування ϵ -АКК хворих з портальною гіпертензією і обтураційною жовтухою, з цирозом печінки [Покровский П.І., 1971; Люсов В.А., 1971; Корольов Б.А. і ін., 1971; Белоусов Ю.Б. і ін., 1993], з гострим холецистопанкреатитом, хронічним панкреатитом і ожирінням [Лихачов В.А., 1974; Голубченко О.К. і ін., 1977; Заславська Г.А., 1978].

Для нових сполук прогнозується також антигельмінтна активність, що обґрунтовується наявністю коефіцієнтів довіри різних значень (от 0,11 до 0,34). З найбільшими коефіцієнтами довіри прогноуються для p -СОАКК і o -НОАКК наступні активності: антибактеріальна (відповідно, 0,51 і 0,67), протитуберкульозна, протизапальна, гіпотензивна та ін. Цей прогноз погоджується з тим, що ϵ -АКК з успіхом використовується для лікування хронічного тонзиліту [Пигулевский О.А. і ін., 1971; Риндіна А.М., 1973, 1975], бронхіальної астми [Ахунова А.М., 1972], туберкульозу легенів [Худзик Л.Ю., 1973], хронічного гастриту [Візір А.Д., 1982], хронічного холециститу [Бурчак Е.Н., 1982], хронічного ентероколіту [Поливода С.В., 1984; Візір А.Д., 1986], гострого пієлонефриту [Грабазюк В.С., 1980], псоріазу [Суворов А.П., 1989] та ін.

Прогноз про гемостатичну дію двох речовин, базований на даних комп'ютерних програм Chembase і ОРАКУЛ, був підтверджений в експериментах на пацюках і не тільки для цих сполук, а для всіх. Результати експериментів свідчать про те, що прогноз про антифібринолітичні властивості нових похідних АКК, був вірним. Причому, всі нові речовини в умовах трипсинової активації протеолізу-фібринолізу (коли змінювались процеси у всіх ланках згортаючої і протизгортаючої систем), нормалізували всі показники першої, другої і третьої фаз згортання, фібринолітичної і антифібринолітичної систем (але з різною силою). Для виявлення здібності нових речовин впливати на ферментативні процеси крові були визначені показники гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу у здорових тварин. Одержані дані у здорових пацюків про час ТК, МСЗЗК, ПЧ і ПІ, концен-

трації Фг і АХШф., АТШф., ЧЕЛ і КЛ, ЧАПА і КАПА свідчать про те, що вони суттєво не відрізняються від результатів, опублікованих іншими дослідниками [Пвлева А.Я., 1969; Доннер І.І., 1970; Акопов І.І. і ін., 1971; Хавинсон В.Г. і ін., 1935; Семенченко М.В. і ін., 1985, Пастрова В.Е і ін., 1989, Кудряшов Б.А., 1990; Кузник Б.І. і ін., 1984, 1994].

При ін'єкціях здоровим щурам нових сполук в мінімальних дозах тільки N¹-КМОАКК і ГОАКК впливають на фазу утворення фібрину (Табл. 2). N-КМОАКК діє ще й на процеси фібринолізу і антифібринолізу. В дозах 500 мг/кг тільки N¹-КМОАКК і ГОАКК змінюють всі показники першої, другої і третьої фаз гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу. N,N¹-ОАКК, N¹-КЕОАКК, п-СОАКК і о-НОАКК у великих дозах діють вибірково на вивчаючі ферментативні процеси. ГОАКК більш виразно впливає на фібриноліз і антифібриноліз у здорових щурів, що можна використовувати для корекції при значних відхиленнях цих процесів від норми.

З ціллю виявлення антифібринолітичних властивостей у нових речовин, ми використали трипсинову модель активації фібринолізу, враховуючи, що трипсін є природним компонентом плазми і здібен гідролізовувати не тільки плазміноген, але й плазмові фактори згортаючої і протизгортаючої систем та інші білки [Бокарев І.Н. і ін., 1989; Грицюк А.І. і ін., 1994]. Одержані результати підтвердили, що активація протеолізу трипсином створює таке відхилення від норми, яке може зустрітись в природних умовах при гіпокоагуляції. Це видно по уповільненню фази первинного гемостазу з порушенням тромбоцито-судинного механізму, по уповільненню утворення тромбіну, по зниженню концентрації Фг в плазмі і несбалансованому підвищенню АХШф. (внаслідок чого уповільнювалось утворення фібрину), по збільшенню активності антикоагулянта АТШф., по зростанню активності плазміну, хоча паралельно збільшувалась активність і антиплазміну.

Нові досліджувані речовини сприяли нормалізації порушених фаз згортання і протизгортання, але з різною силою. Час ТК достовірно зменшувався при дії: N-КМОАКК – у дозі 50 мг/кг, е-АКК – у дозі 200 мг/кг, N,N¹-ОАКК – у дозі 700 мг/кг, досягав рівня контролю: N-КМОАКК – у дозі 200 мг/кг, е-АКК – у дозі 500 мг/кг, N,N¹-ОАКК – у дозі 1 г/кг; відповідав гіперкоагуляції N-КМОАКК – у дозі 300 мг/кг, е-АКК – у дозі 700 мг/кг, N,N¹-ОАКК – у дозі 2 г/кг (Табл. 3).

МСЗЗК достовірно зменшувалась при дії N-КМОАКК – у дозі 50 мг/кг, е-АКК – у дозі 50 мг/кг, N,N¹-ОАКК – у дозі 500 мг/кг, досягала рівня контролю N-КМОАКК – у дозі 200 мг/кг, е-АКК – у дозі 200 мг/кг, N,N¹-ОАКК – у дозі 700 мг/кг, відповідала стану гіперкоагуляції: N-КМОАКК – у дозі 300 мг/кг, е-АКК – у дозі 200 мг/кг, N,N¹-ОАКК – у дозі 1 г/кг. Отже, на ферментативні процеси першої фази згортання при

Таблиця 2. Показники гемостазу, фібринолізу и антифібринолізу здорових щурів через годину після ін'єкції нових сполук

Дози речовин в мг/кг	ТК с	МСЗЗК мг	ПЧ с	ПІ %	Фг г/л	АХІІІ ф с	АХІІІ ф %	АТІІІ ф с	АТІІІ ф %	ЧЭЛ хв	ЧАПА хв	КАПА	КЛ
ЕАКК 30	200	298,3	23,0	64,78 ^н	1,56 ^н	31,5	98,5	56,17	100,3	282,1	705,6	2,50	0,33
	±5,32	±6,21	±0,71	1,45	±0,03	±0,89	±1,61	±0,71	±1,06	±1,95	±2,13	±0,02	±0,01 ^н
500	111,3 ^н	166 ^н	14,3 ^н	84,4 ^н	2,38 ^н	47 ^н	133,8 ^н	54,67	102,3	694,6 ^н	1499,5 ^н	2,16 ^н	0,21 ^н
	±2,66	±3,01	±1,06	±3,95	±0,17	±2,84	±2,84	±1,24	±1,06	±5,85	±26,77	±0,03	±0,01
NUN-OAKK 50	193,3	307,1	23,0	65,69	1,40	30,66	95,84	55,3	100,5	281,3	707	2,52	0,30
	±10,64	±13,47	±0,89	±2,66	±0,04	±0,71	±2,22	±0,71	±1,77	±2,13	±11,52	±0,03	±0,01
500	169,52	224,8 ^н	22,5	64,77	1,43	30,45	96	55	101,7	301,5 ^н	749,2 ^н	2,48	0,29
	±6,03	±5,14	±0,89	±1,45	±0,03	±0,87	±2,48	±1,41	±1,06	±6,2	±9,75	±0,02	±0,01
N-KMOAKK 30	178,8	269,8	21,5	65,7	2,08 ^н	30,78	99,66	55,17	101,3	312,2 ^н	779,3 ^н	2,49	0,39 ^н
	±4,25	±10,5	±0,89	±1,42	±0,09	±0,089	±1,59	±0,71	±1,06	±2,13	±4,61	±0,01	±0,01
500	27,5 ^н	38,3 ^н	11,17 ^н	112,7 ^н	3,15 ^н	61,5 ^н	191,2 ^н	59,8 ^н	107,2	1062,3 ^н	2291,3 ^н	2,16 ^н	0,18 ^н
	±3,55	±2,48	±0,53	±4,43	±0,07	±0,89	±1,77	±0,89	±2,84	±21,98	±21,99	±0,03	±0,003
N-KBOAKK 30	202	311	22,5	64,8	1,39	30,5	97	55	100,7	283,8	707,5	2,49	0,30
	±1,59	±5,85	±0,89	±2,13	±0,03	±0,89	±2,30	±1,42	±1,42	±2,48	±3,72	±0,02	±0,001
1000	102,7 ^н	149,2 ^н	23,7	64,8	2,16 ^н	30,3	98,2	55,3	101,5	328,7 ^н	932,8 ^н	2,86 ^н	0,39 ^н
	±7,09	±6,38	±1,06	±1,95	±0,09	±1,06	±2,84	±1,77	1,77	±10,8	±13,9	±0,15	±0,01
ГОАКК 30	199,5	306,5	23,5	65,38	1,71 ^н	30,5	95,2	55,3	102,2	283	707	2,5	0,36 ^н
	±6,03	±7,8	±0,89	±1,75	±0,05	±0,89	±1,78	±1,78	±1,24	±2,84	±9,04	±0,04	±0,01
500	33,5 ^н	45,8 ^н	12,8 ^н	125,8 ^н	3,41 ^н	61,3 ^н	182,5 ^н	58,3	110,3 ^н	2584,3 ^н	6361,7 ^н	2,46 ^н	0,08 ^н
	±1,95	±3,37	±1,06	±3,19	±0,1	±1,06	±2,84	±1,59	±2,66	±24,82	±30,14	±0,02	±0,003
n-COAKK 30	202,5	310,5	24,5	64,9	1,41	31,5	96,3	55,5	101,5	280,3	705,2	2,51	0,30
	±6,91	±7,98	±1,42	±1,98	±0,04	±1,24	±1,59	±1,42	±1,42	±3,19	±3,01	±0,03	±0,003
500	180,5	280,8	23,5	64,8	2,02 ^н	31,17	95,5	56	101,8	279,7	705	2,52	0,44 ^н
	±6,39	±12,94	±1,24	±1,59	±0,08	±1,24	±1,24	±1,24	±1,24	±3,19	±4,08	±0,04	±0,017
o-HOAKK 30	202,2	307,3	24,3	64,5	1,41	31,5	96,67	55,7	101,5	280,7	705,8	2,51	0,30
	±4,43	±8,16	±1,06	±1,79	±0,04	±1,24	±1,59	±1,06	±1,42	±3,19	±5,32	±0,03	±0,007
500	171	271,2	24,5	65,95	2,01 ^н	31,7	96,7	54,5	101,3	329,7 ^н	847 ^н	2,58	0,37 ^н
	±8,86	±5,85	±1,24	±1,44	±0,09	±1,59	±1,42	±1,42	±1,06	±11,7	±7,09	±0,07	±0,017

Примітка: ^н – достовірно в порів'язанні з дією 0,9% розчину натрію хлориду

трипсинової моделі найбільш значну дію виявляє N-КМОАКК, а потім ε-АКК.

Оскільки показники часу ТК і МСЗЗК, які характеризують процес первинного тромбоцито-судинного згортання крові, в основному залежать від кількості і функціонального стану тромбоцитів, то можна думати, що нові речовини, також як і ε-АКК, нормалізують адгезивну і агрегаційну функції тромбоцитів після порушення їх трипсином. Це узгоджується з фактами покращення функціонального стану тромбоцитів у хворих після введення ε-АКК [Fetter, 1961; Sack, 1962; Manicol, 1961; Anderson, 1961, 1964; Дибобас Н.М., 1970], зростання кількості зрілих і зменшення числа старих тромбоцитів [Сухаревська Т.М. і ін., 1970].

З другого боку, нові речовини, певно, мають здібності нормалізувати клітини судинної стінки, функції яких порушуються трипсином, по аналогії з впливом ε-АКК. Відомо, що порушена проникливість капілярів у кроликів та собак шляхом ін'єкції гепарину і трипсину повністю нормалізувалась при внутрішньоартеріальному введенні 6% розчину ε-АКК в дозі 1,5 мл/кг [Казначеев В.П., 1968; Дзизинский А.А., 1967, 1968, 1969]. Вражає те, що при дії будь-яких патологічних факторів введення ε-АКК зменшує час ТК [Баранов А.Е., 1972]. Це має перспективу для застосування нових речовин в умовах порушення первинного гемостазу, з метою його корекції.

ПЧ і ПІ, порушені трипсином, достовірно змінювались при дії: N-КМОАКК – у дозі 50 мг/кг, ε-АКК – у дозі 200 мг/кг, N,N¹-ОАКК – у дозі 3 г/кг; досягли рівня контролю: N-КМОАКК – у дозі 200 мг/кг, ε-АКК – у дозі 500 мг/кг, N,N¹-ОАКК – у дозі 3 г/кг не досягали. Відповідали стану гіперкоагуляції у дозі 300 мг/кг N-КМОАКК, у дозі 500 мг/кг ε-АКК, у дозі 3 г/кг N,N¹-ОАКК не відповідали. З цього витікає, що ферментативні процеси утворення тромбіну при трипсинової моделі найбільш чутливі до дії N-КМОАКК.

Трипсин уповільнює ферментативний процес у другій фазі згортання, очевидно, гідролізуючи тромбопластин або підвищуючи антитромбопластинову активність білків плазми. Тому введення похідних АКК запобігає зниженню активності ферментів. З цим узгоджуються дані про те, що після введення ε-АКК у хворих виразно зростало споживання протромбіну [Fetter, 1961; Sack, 1962; Anderson, 1961, 1964; Lundenoff, 1963; Anger, 1969; Дибобас Н.М., 1970, 1971], нормалізувались ПІ, ПЧ і антитромбопластинова активність [Грома С.П., 1970; Гаджиев М.К., 1974, Ахунова А.М., 1972]. Безсумнівно, можливість корекції при порушеннях другої фази згортання крові за допомогою нових речовин має цінність для практики.

Вміст Фг в плазмі, знижений трипсином, достовірно підвищувався раніше інших показників при введенні 30 мг/кг N-КМОАКК,

Таблиця 3. Показники гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу здорових щурів через годину після ін'єкції N¹-КМОАКК і 75 мг/кг трипсину

Доза мг	ТК сек	МСЗЭК мг	ПЧ сек	ПІ %	Фг г/л	АХПІ ф сек	АХПІ ф %	АТПІ ф сек	АТПІ ф %	ЧЕЛ хв	ЧАПА хв	КАПА хв	КІ хв
30	446,7±20,11 н	478,83±13,83 н	27,17±0,6 н,э	55,34±1,2 н,э	1,2±0,05 т,н	27,0±0,52 н	84,38±1,61 н	52,0±0,63 н	92,67±1,48 н	169,17±8,98 н	453,33±23,48 н	2,69±0,064 н	0,43±0,018 т,н
50	370,0±8,56 т,н,э	361,0±7,94 т	25,0±0,52 т,н,э	60,13±1,28 т,н,э	1,60±0,023 т,н	28,5±0,56 т,н	89,07±1,76 т,н	51,33±0,71 н	91,17±1,76 н	200,5±3,67 т,н,э	538,67±9,56 т,н,э	2,69±0,034 н	0,48±0,012 т,н
200	215,0±16,48 т,э	250,0±10,58 т,н	23,17±0,70 т,э	65,07±2,14 т	1,69±0,061 т,н	42,83±2,46 т,н	130,28±8,75 т,н	55,0±0,93 т	99,67±2,16 т	280,0±5,77 т,э	700,0±11,25 т,э	2,51±0,061 т	0,38±0,018 т,н
300	101,67±4,01 т,н-	175,5±3,64 т,н-	17,0±0,45 т,н-	88,52±2,21 т,н-	1,66±0,10 т,н-	51,0±1,0 т,н-	159,9±3,27 т,н-	55,17±0,70 т-	100,17±1,51 т,-	831,67±31,56 т,н-	1811,7±56,89 т,н-	2,18±0,04 т,н-	0,12±0,009 т,н-
400	81,67±2,79 т,н	105,0±5,32 т,н	16,67±0,56 т,н	90,52±3,13 т,н	1,80±0,064 т,н	52,17±0,87 т,н	163,02±2,73 т,н	55,33±0,80 т	100,5±1,45 т	1643,843,12 т,н	3267,5±56,36 т,н	1,99±0,024 т,н	0,067±0,002 т,н
500	50,0±3,55 т,н,э	73,83±3,19 т,н,э	13,67±0,53 т,н,э	110,49±4,43 т,н,э	2,58±0,066 т,н	54,33±1,77 т,н,э	169,79±5,54 т,н,э	56,33±0,71 т	102,5±1,24 т	2011,83±39,89 т,н,э	4600,0±53,19 т,н,э	2,29±0,046 т,н,э	0,078±0,004 т,н,э

Примітка: т – достовірно в порівнянні з дією трипсину
 н – достовірно в порівнянні з дією натрію хлориду
 э – достовірно в порівнянні з дією такої дози е-АКК

30 мг/кг ϵ -АКК, 1 г/кг N,N^1 -ОАКК, досягав рівня контролю у дозі 50 мг/кг N-КМОАКК (і перебільшував його), у дозі 50 мг/кг ϵ -АКК, у дозі 2 г/кг N,N^1 -ОАКК. Відповідав стану гіперкоагуляції у дозі 200 мг/кг N-КМОАКК, у дозі 100 мг/кг ϵ -АКК, у дозі 3 г/кг N,N^1 -ОАКК не відповідав.

Час АХШф, зменшений трипсином, достовірно збільшувався при дозі 50 мг/кг N-КМОАКК, у дозі 100 мг/кг ϵ -АКК, у дозі 2 г/кг N,N^1 -ОАКК, досягав рівня контролю у дозі 50 мг/кг N-КМОАКК, у дозі 100 мг/кг ϵ -АКК, у дозі 3 г/кг N,N^1 -ОАКК. Відповідав стану гіперкоагуляції у дозі 200 мг/кг N-КМОАКК, у дозі 200 мг/кг ϵ -АКК, у дозі 3 г/кг N,N^1 -ОАКК не відповідав. З цього витікає, що ферментативні процеси у фазі утворення фібрину при трипсиновій моделі набувають самих значних змін при дії N-КМОАКК.

Трипсин, порушуючи процеси у фазі утворення фібрину, знижує вміст Фг, очевидно, уповільнюючи його постачання в судини внаслідок блокади проникливості стінок, а також здійснюючи його протеоліз. Нові похідні АКК, очевидно, запобігають розщепленню Фг і регулюють проникливість його через стінки гемокапілярів, завдяки чому вміст Фг зростає пропорційно введеним дозам, досягає при великих дозах і стану гіперкоагуляції. З цим узгоджуються експериментальні дані про підвищення вмісту Фг після введення 0,1 г/кг ϵ -АКК кроликам, що запобігало розвитку смертельного анафілактичного шоку [Затикян Л.О., 1973]. При застосуванні ϵ -АКК у кроликів та собак в умовах порушення згортання крові за допомогою гепарину і трипсину збільшувалась концентрація Фг в 1,4 рази [Казначеев В.П., 1968; Дзизинський А.А., 1967, 1968, 1969]. Зростання вмісту Фг в органах з гострим або хронічним запаленням відбувається після введення ϵ -АКК у пацюків із злоякісними новоутвореннями [Шлыгина О.Е., 1973]. Введення ϵ -АКК хворим з хронічним тонзилітом або бронхіальною астмою в усіх випадках сприяє нормалізації вмісту Фг в крові [Грома С.П., 1970; Ахунова А.М., 1972; Гаджиев М.К., 1974]. З цього витікає, що якби на практиці було більше лікувальних речовин з аналогічною активністю, то можна було б з більшою долею вірогідності ефективно регулювати порушення ферментативних процесів у фазі утворення фібрину.

Час активності АТШф, скорочений трипсином, достовірно збільшувався при застосуванні: N-КМОАКК – у дозі 200 мг/кг, ϵ -АКК – у дозі 200 мг/кг, N,N^1 -ОАКК – у дозі 3 г/кг зростав недостовірно; досягав рівня контролю: N-КМОАКК – у дозі 200 мг/кг, ϵ -АКК – у дозі 200 мг/кг, N,N^1 -ОАКК у дозі 3 г/кг не досягав; відповідав стану гіперкоагуляції: N-КМОАКК – у дозі 500 мг/кг, ϵ -АКК – у дозі 3 г/кг – не відповідав, N,N^1 -ОАКК – у дозі 3 г/кг – не відповідав.

ЧЕЛ, прискорений трипсином, достовірно збільшувався при застосуванні: N-КМОАКК – у дозі 50 мг/кг, ϵ -АКК – у дозі 50 мг/кг, N,N^1 -ОАКК –

у дозі 700 мг/кг; досягав рівня контролю: N-КМОАКК – у дозі 200 мг/кг, ε-АКК – у дозі 200 мг/кг, N,N¹-ОАКК – у дозі 2 г/кг; відповідав стану гіперкоагуляції: N-КМОАКК – у дозі 300 мг/кг, ε-АКК – у дозі 500 мг/кг, N,N¹-ОАКК – у дозі 2 г/кг. З цього витікає, що ферменти протизгортаючої системи змінюють свою активність більш виразно під впливом N-КМОАКК.

При порушенні ферментативних процесів з участю протизгортаючої системи, трипсин сприяє значному збільшенню активності антитромбіну і плазміну, так як і напрямок його дії співпадає з ними. Нові похідні АКК, очевидно, являються інгібіторами фібринолітичних ферментів з трипсиноподібною дією активаторів плазміногену, і тому активність цих ензимів знижується. З цим узгоджуються дані про значне зниження фібринолітичної активності крові у кроликів після введення ε-АКК на фоні активізованого фібринолізу шляхом ін'єкції великих доз фібринолізину [Гаврилов А.П., 1967], або введення гепарина, трипсину, калікреїну, гіалуронідази або фібринолізину [Казначеев В.П., 1968; Дзизинський А.А., 1967, 1968, 1969], або шляхом ін'єкції стрептокінази [Пелькіс П.С. і ін., 1986]. ε-АКК сприяє нормалізації фібринолізу при активації фібринолізину будь-якою речовиною, при гіпофібриногенемії або афібриногенемії [Okamoto, 1959; Григорян А.А., 1970; Калишевська Т.М., 1976]. У хворих з рецидивною кровотечею вживання ε-ОАКК сприяє зниженню фібринолітичної активності крові та зупиняє геморагії [Тартаковська А.І., 1972, 1974]. При лікуванні хворих з виразковою хворобою шлунку та дванадцятипалої кишки ε-АКК відбувається відносно швидко нормалізація фібринолітичної активності крові [Балашов В.Н., 1971, 1972; Павлова Н.І., 1981; Селезінка Н.І. і ін., 1982; Пелькіс П.С. і ін., 1986; Белоусов Ю.Б. і ін., 1993]. Використовуючи ε-АКК для лікування бронхіальної астми, реєстрували у хворих нормалізацію фібринолітичної активності [Ахунова А.М., 1972]. ε-АКК має здібність ефективно зупиняти кровотечу, визвану будь-яким патологічним активатором фібринолітичної системи [Loeffler, 1970; Okamoto, 1964; Lohmann, 1964].

Антифібринолітична ефективність ε-АКК забезпечується її інгібуванням активних центрів плазміну, лізінзв'язуючих ділянок, очевидно, з участю водневих зв'язків та гідрофобних сил, які спрацьовують при наявності вільних аміної та карбоксильної груп у кінцевих положеннях [Miyomatsu, 1965; Londmann, 1966; Пелькіс П.С. і ін., 1986; Дранник Г.Н. і ін., 1987; Gerald, 93]. При зіставленні одержаних нами даних видно, що найбільш сильні антифібринолітичні властивості мають N-КМОАКК і ОАКК. З шести досліджених речовин структурні формули цих кислот є самими короткими, хоча вони довші за ε-АКК. Можна думати, що більш коротка молекула ε-АКК (ланцюг з шести вуглецевих атомів) міцніше пов'язується з активними центрами білків.

Наприклад, у N-КЕОАКК молекула довша всього на один вуглецевий атом, а антифібринолітична дія значно слабша, ніж у N-КМОАКК.

N-КМОАКК має дві вільні карбоксильні групи на кінцях молекули (і жодної вільної аміної групи), які, певно, і забезпечують ефективність зв'язку з плазмінном (з лізінзв'язуючими ділянками) і іншими білками, чому, можливо, сприяє і відносно мала довжина молекули. З цим узгоджується те, що хоча N-КЕОАКК і N,N¹-ОАКК також мають по дві вільні карбоксильні групи, однак сила їх біологічної активності на фібриноліз значно слабша, очевидно, у зв'язку з більшою довжиною молекул.

ГОАКК має одну карбоксильну і одну аміну вільні групи (як і ϵ -АКК) при відносно короткій формулі, що також забезпечує високу антифібринолітичну активність, очевидно, за рахунок блокади лізінзв'язуючих ділянок. П-СОАКК має також одну карбоксильну і одну аміну вільні групи в кінцевих положеннях однак при більш довгій молекулі, що, очевидно, послаблює силу антифібринолітичної ефективності. О-НОАКК має тільки одну вільну карбоксильну групу в кінцевому положенні, ні одної аміної групи і довгу молекулу, що не забезпечує її взаємодію з активними центрами плазміну і інших білків.

ЧАПА, скорочений трипсином, достовірно збільшувався при застосуванні N-КМОАКК – у дозі 50 мг/кг, ϵ -АКК – у дозі 100 мг/кг, N,N¹-ОАКК – у дозі 700 мг/кг; досягав рівня контролю: N-КМОАКК – у дозі 200 мг/кг, ϵ -АКК – у дозі 200 мг/кг, N,N¹-ОАКК – у дозі 2 г/кг; відповідав стану гіперкоагуляції: N-КМОАКК – у дозі 300 мг/кг, ϵ -АКК – у дозі 500 мг/кг, N,N¹-ОАКК – у дозі 2 г/кг. З цього витікає, що ферменти (α_2 -антиплазмін, α_2 -макроглобулін та ін.) антифібринолітичної системи найбільш значно змінюються при дії N-КМОАКК. Очевидно, похідні АКК є їх інгібіторами і конкурентами по блокаді лізінпов'язуючих ділянок. Відомо, що при блокаді лізінпов'язуючих ділянок реакція плазміну с α_2 -антиплазміном уповільнюється приблизно в 50 разів [Братчик А.М., 1993]. За нашими даними, похідні АКК паралельно зменшують активність як плазмінової, так і антиплазмінової систем.

Таким чином, одержані результати дозволили встановити, що при трипсинової стимуляції протеолізу-фібринолізу збільшується активність не тільки протизгортаючих ферментів (антитромбіну III, плазміну), але й антифібринолітичних, а також XIII плазмового фактору і, навпаки, уповільнюються ферментативні процеси в першій, другій і третій фазах згортання крові. Доказано, що шість нових речовин (N,N¹-ОАКК, N-КМОАКК, N-КЕОАКК, ГОАКК, П-СОАКК і О-НОАКК) проявляють в умовах трипсинової дестабілізації різні по силі антифібринолітичні властивості, а паралельно нормалізують всі порушені ферментативні процеси гемостазу. Дві сполуки (N-КМОАКК і ГОАКК) проявляють свою

активність більш виразно в порівнянні з ε -АКК. Експериментальний аналіз властивостей нових речовин показав можливі шляхи і принципи подальших досліджень і, тим самим, сприяв застосуванню теоретичних даних в практичних умовах.

ВИСНОВКИ

1. За допомогою комп'ютерної програми "Chembase" на основі використання аналогів у N_2N^1 -ОАКК, N^1 -КМОАКК, N^1 -КЕОАКК, ГОАКК, p -СОАКК і o -НОАКК прогноуються аналгетична, антипіретична, антибактеріальна, антиангінальна, антиаритмічна, антифібринолітична, а у p -СОАКК і o -НОАКК – ще й гемостатична активності, які можуть проявлятись при введенні цих нових речовин здоровим і з відхиленнями від норми людям і тваринам. Гемостатичні і антифібринолітичні властивості всіх нових сполук підтверджені в експериментах на здорових тваринах.

2. З допомогою комп'ютерної програми ОРАКУЛІ на основі логіко-структурних закономірностей у N_2N^1 -ОАКК, N^1 -КМОАКК, N^1 -КЕОАКК, ГОАКК, p -СОАКК і o -НОАКК прогноуються аналгетична, антиалергічна, антипухлинна, метаболітно-регуляторна, антигельмінтна і гіпотензивна, а у p -СОАКК і o -НОАКК – ще й антисептична, кардіотонічна, коронаролітична, судинорозширююча, антибактеріальна, антивірусна, антизапальна, антигрибкова, антитуберкульозна, транквілізуюча і гемостатична активності, прояви яких можливі при введенні цих речовин здоровим і з відхиленнями від норми людям і тваринам. У всіх нових сполук різної сили здібності змінювати процеси гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу підтверджені в експериментах на здорових тваринах і з відхиленнями від норми.

3. Нові речовини N^1 -КМОАКК і ГОАКК, введені здоровим щурам внутрішньочеревинно у дозі 500 мг/кг, через годину визивають: а) зменшення часу тривалості кровотечі і маси сухого залишку загубленої крові; б) скорочення протромбінового часу і збільшення протромбінового індексу; в) збільшення концентрації фібриногену і часу активності XIII фактору; г) збільшення часу активності антитромбіну III і часу еуглобулінового лізису; зменшення коефіцієнту лізису; д) збільшення часу антиплазмінової активності, зменшення коефіцієнту антиплазмінової активності.

4. При трипсинової моделі активації протеолізу-фібринолізу у здорових щурів реєструються: а) збільшення часу тривалості кровотечі і маси сухого залишку загубленої крові; б) збільшення протромбінового часу і зменшення протромбінового індексу; в) зниження концентрації фібриногену і зменшення часу активності XIII фактору; г) зменшення часу активності антитромбіну III та часу еуглобулінового лізису; д) зменшення

часу антиплазмінової активності, що характеризує порушення ферментативних процесів у всіх фазах згортання крові, в протизгортаючій і антифібринолітичній системах і відповідає гіпокоагуляції.

5. Шість нових речовин і ϵ -АКК, введені внутрішньочеревино одночасно з трипсином в дозах від 30 мг/кг до 3 г/кг, проявляючи нормалізуючі властивості, визивають: а) зменшення часу тривалості кровотечі і маси сухого залишку загубленої крові; б) зменшення протромбінового часу і збільшення протромбінового індексу; в) збільшення концентрації фібриногену і часу активності XIII фактору; г) збільшення часу активності антитромбіну III і часу еуглобулінового лізису, зменшення коефіцієнту лізису; д) збільшення часу антиплазмінової активності, зменшення коефіцієнту антиплазмінової активності.

6. Нові речовини і ϵ -АКК в умовах трипсинової активації протеолізу у здорових щурів в малих і середніх дозах сприяють виходу із стану гіпокоагуляції, нормалізуюче впливаючи на першу, другу і третю фази згортання крові, на протизгортаючу і антифібринолітичну системи, а в великих дозах приводять до гіперкоагуляції.

7. N-карбоксіметилоксамоіламінокапронова і гідразінооксаліламінокапронова кислоти при трипсинової активації протеолізу у здорових щурів проявляють більш ефективну захисну стабілізуючу дію по відношенню до всіх вивчаємих показників гемостазу, фібринолізу і антифібринолізу в порівнянні з впливом ϵ -АКК.

8. ϵ -АКК в умовах трипсинової активації протеолізу у здорових щурів впливає більш ефективно на нормалізацію всіх фаз згортання, фібринолітичної і антифібринолітичної систем в порівнянні з однаковими дозами N,N¹-оксаліламінокапронової, N-карбоксіетилоксамоіламінокапронової, п-сульфанілооксанілоіламінокапронової і о-нітрооксанілоіламінокапронової кислот.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ткач Ю.И., Аль-Нажар И.Ю. Влияние N,N¹-оксалиламинокапроновой кислоты на показатели гемостаза // Вестник проблем современной медицины. – 1996. – №2. – С.131–134.

2. Аль-Нажар И.Ю. Действие N,N¹-ОАКК на антиплазминовую систему при активирования фибринолиза крови // Вестник проблем биологии и медицины. – 1997. – №7. – С.31–33.

3. Аль-Нажар И.Ю. Влияние N,N¹-ОАКК на антисвертывающую систему в условиях активирования фибринолиза крови // Вестник проблем биологии и медицины. – 1997. – №7. – С.34–37.

4. Ткач Ю.И., Аль-Нажар И.Ю. Коррекция нарушения второй фазы свертывания крови производными аминокaproновой кислоты // Вестник

проблем биологии и медицины. – 1997. – №12. – С.156–159.

5. Ткач Ю.И., Аль-Нажар И.Ю. Влияние производных аминокaproновой кислоты на первичный гемостаз при активировании протеолиза крови // Вестник проблем биологии и медицины. – 1997. – №11. – С.64–67.

6. Аль-Нажар И.Ю. Действие N-1-КМОАКК на показатели первой и второй фаз гемостаза при активации протеолиза крови / Медицина сегодня и завтра. Периодический сборник научных работ молодых ученых и специалистов. – Харьков, 1997. – Вып.2. – С.10-11.

АНОТАЦІЯ

Аль-Нажар Ильхам Юсеф. Вплив нових похідних амінокапронової кислоти на гемостаз і фібриноліз в нормі і при активації протеолізу крові. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин. – Сімферопольський державний університет, Сімферополь, 1997.

Захищається дисертація, яка містить результати експериментальних досліджень по виявленню гемостатичної і антифібринолітичної активностей у шести нових похідних амінокапронової кислоти. Встановлено, що в умовах активації протеолізу трипсином через годину після введення N¹-карбоксіметилоксамоїламінокапронової і гідразінооксаліламінокапронової кислот у здорових щурів реєстрували нормалізацію не тільки фібринолітичної активності крові, але і всіх фаз згортання і антифібринолізу при менших дозах, чим при дії епсилон-амінокапронової кислоти. Здійснено впровадження експериментальних даних в учбовий процес Харківського інституту удосконалення лікарів.

Ключові слова: гемостаз, фібриноліз, антифібриноліз, протеоліз, похідні амінокапронової кислоти.

АННОТАЦИЯ

Аль-Нажар Ильхам Юсеф Влияние новых производных аминокaproновой кислоты на гемостаз и фибринолиз в норме и при активации протеолиза крови. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.13 – физиология человека и животных, Симферопольский государственный университет, Симферополь, 1997.

Защищается диссертация, в которой содержатся результаты экспериментальных исследований по выявлению гемостатической и антифибриноли-

тической активности у шести новых производных аминокaproновой кислоты. Установлено, что в условиях активации протеолиза трипсином через час после введения N-карбоксиметилноксамоиламинокaproновой и гидразинооксалиламинокaproновой кислот у здоровых крыс регистрировали нормализацию не только фибринолитической активности крови, но и всех фаз свёртывания и антифибринолиза при меньших дозах, чем при действии ϵ -аминокaproновой кислоты. Осуществлено внедрение экспериментальных данных в учебный процесс Харьковского института усовершенствования врачей.

Ключевые слова: гемостаз, фибринолиз, антифибринолиз, протеолиз, производные аминокaproновой кислоты.

ANNOTATION

Al-Najar Ilham Jusef. Influence of by new derivative of aminocaproic acid on haemostasis and fibrinolysis in norm and at activation proteolysis of blood.- Manuscript.

Thesis for candidate's degree in biological science by a specialty 03.00.13 - Physiology of the human and animals.- Simferopol state university, Simferopol, 1997.

The thesis, which contain results of experimental researches on revealing of haemostasis and antifibrinolytic activity at six new derivative of aminocaproic acid is protected. There is established, that in conditions of activation proteolysis with tripsine through hour after introduction N-caroximethylxamoilaminocaproic and hydrazinoxalylaminocaproic acids at rats registered normalization not only fibrinolytic activity of blood, but also all phases of curtailing and antifibrinolysis at smaller dozes, than at action of epsilon-aminocaproic acid. Introduction of experimental data in educational process of Kharkov Postgraduate Medical Institute of the doctors is carried out.

Key words: haemostasis, fibrinolysis, antifibrinolysis, proteolysis, derivative of aminocaproic acid

Підп. до друку 12.08.97. Формат 60x84 1/16
Обсяг: 1,0 ум.-друк. арк., 1,0 обл.-вид. арк. Тираж 100.
Зам. 93-И

м. Харків, ф-ма «Nova News»

433893

AB 38.475