# ВПЛИВ ПОХІДНОГО 3,2'-СПІРО-ПІРРОЛО-2-ОКСІНДОЛУ СПОЛУКИ R-86 НА ФОРМУВАННЯ СТЕРОЇДНОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ В УМОВАХ ПІТУЇТРИН-ІЗАДРИНОВОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Ходаківський О. А.[1], Петрик І. О.[2], Ходаківська О. **В**.[2], Редькіш Р. Г.[3]

[1]*Навчально-науково-дослідна лабораторія з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно активних сполук «Фармадар», м. Вінниця, Україна*

[2]*Кафедра фармакології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна*

[3]*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

**Вступ.** Стероїдна кардіотоксичність є важливою ланкою патогенезу деструктивно-дегенеративних змін м'язових волокон серця при його ішемічному ураженні, або викликаному надлишком катехоламінів гострому стресовому ремоделюванні, і являє собою перспективну мішеннь для кардіопротективної терапії [Мойбенко О. О. 2008]. Один із нових напрямків у пошуку специфічних органопротекторів – це впровадження препаратів, що здатні послаблювати прояви стероїдної токсичності при ішемічно-гіпоксичних станах та захищати органи-мішені, в першу чергу – серце та головний мозок. Реалізація окресленого напрямку фармакотерапії можливе завдяки створенню лікарських засобів на основі нестероїдних структур, які здатні модулювати активність 11-β-гідроксистероїддегідрогенази 1 типу (11β-HSD1) – ферменту, який конвертує неактивні 11-кетоглюкокортикоїди у їх активні 11β-гідроксиформи в печінці, жировій тканині скелетних м'язах, серці та нервовій тканині. 11β-HSD1 на відміну від ізоформи другого типу, каталізує як 11β-дегідрування, так і зворотну окисно-відновлювальну реакцію, перетворюючи більш активний кортизон в кортизон, і навпаки. За результатами віртуального скринінгу, одне із похідних похідні 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу, а саме спіро[індол-3,1'-піррол[3,4-*c*]піррола]-5'-(4-метилфеніл)-3'-[2-(метилтіо)етил]-3а',6а'-дигідро-2'h-спіро[індол-3,1'-піроло [3,4-c]пірол]-2,4',6'(1h,3'h,5'h)-тріона (надалі сполука R-86), проявляє властивості інгібітора ферменту 11β-HSD1, володіє антигіпоксичною активністю та церебропротекторною дією в умовах модельного геморагічного та ішемічного інсульту [Багаурі О. **В**., Редькін Р. Г., Ходаківський О. А., 2013; Браверман Л. Б., 2013; Петрик І. О., Ходаківський О. А., 2014; Ходаківська О. **В**., 2015], що обґрунтовує дослідження її захисних властивостей на міокард в умовах його ішемічно-гіпоксичного, токсичного, або стресового ураження, з подальшої оцінкою перспективи створення на її основі вітчизняного кардіопротекторного засобу. Результати попередніх проведених нами досліджень органопротекторної активності похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуки R-86 свідчать, що їй притаманна захисна дія також і на міокард, яка проявилась на різних моделях ішемії серця, у тому числі і в умовах інфаркту міокарда (ІМ) [Петрик І. О., Ходаківський О. А., 2014]. Тому, цілком доцільним наступним кроком з доклінічної оцінки кардіопротекторних властивостей цієї біологічно активної речовини, є вивчення можливих механізмів вперше встановленого нами нового виду фармакологічної активності.

**Мета.** Оцінити наявність та з'ясувати ступінь коригувального впливу у похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу - спіро[індол-3,1'-пірол[3,4-*c*]пірола]-5'-(4-метилфеніл)-3'-[2-(метилтіо)етил]-3а',6а'-дигідро-2'h-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-c]пірол]-2,4',6'(1h,3'h,5'h)-тріона (сполука R-86) на стероїдний баланс в умовах пітуїдрин-ізадринового ІМ, як одного із механізмів його кардіопртекторної дії.

**Матеріали та методи.** Пітуїтрин-ізадриновий ІМ створювали шляхом введення впродовж 3 діб коронароспастичного агенту пітуітрину (А**В** Endokrininiai (Литва)), дозою 1 Од/кг підшкірно, а потім β-адреноміметика ізопреналіну (ізадрину), 200 мг/кг внутрішньом'язово (Sigma Chemical Co. (St. Louis, США)) Беленичев И. **Ф**., 2012]. **Д**ля визначення в динаміці ІМ рівня кортизолу, на 7 та 21 добу ІМ [Ходаковский А. А.,

Маринич Л. П., Багаури О. В., 2013] у венозній крові, яка відтікає з міокарда через вени серця, після торокатомії (до декапітації тварин) під контролем капіляроскопа марки «М-70А» (СРСР), пунктували вінцевий (коронарний синус) серця, який у вигляді випячування правого шлуночка знаходиться у вінцевій борозні і є колектором для крові з вен серця та брали проби крові (0,3-0,5 мл) [Ноздрачев А. Д., Поляков Е. Л., 2001]. Титр (у нг/мл) кортизолу вимірювали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів CORTISOL KIT (Німеччина) на приладі фірми "Hipson" (Чехія). Титр (у нг/мл) кортизолу вимірювали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів CORTISOL KIT (Німеччина) на приладі фірми "Hipson" (Чехія). Ґрунтуючись на результатах скринінгу кардіопротекторної дії [Петрик І. О., Ходаківський О. А., 2014], профілактично-лікувальну дію сполуки R-86 при пітуїтрин-ізадриновому ІМ оцінювали умовно-ефективною терапевтичною дозою 10 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш), попередньо приготувавши її суспензію із твіном. При профілактично-лікувальній схемі застосування, превентивне введення сполуки R-86 розпочинали за три доби до моделювання ІМ кожні 24 год, в подальшому переходячи на лікувальний режим з аналогічною кратністю упродовж 7 та 21 доби ішемії. Референс-препарат корвітин («Корвітин», Борщагівський ХФЗ, Україна), вводили за тотожною схемою дозою 10 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о).

**Результати та їх обговорення.** Аналіз динаміки рівня кортизолу у щурів в умовах ІМ показав, що на 7 добу після моделювання патології, його рівень вірогідно підвищився відносно аналогічного показника у інтактних тварин в середньому в 6,13 разу, при цьому, в кінці спостереження (21 доба), його титр продовжував залишатись підвищеним у 3,58 разу. Зважаючи на те, що кортизол досліджували в крові коронарного синуса, можна з певною вірогідністю говорити про формування стероїдної кардіотоксичності. Лікувальне курсове введення тваринам з ІМ похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуки R-86 (10 мг/кг в/ш), подібно корвітину (10 мг/кг в/о), супроводжувалось менш інтенсивним зростанням рівня кортизолу. Так, на 7 добу ІМ його вміст в крові вінцевого синуса зменшився відносно групи контрольної патології у середньому відповідно в 5,79 та 1,51 рази ($p<0,05$), а в кінці спостереження – в 3,58 та 1,18 разу. Така дія досліджуваних речовин, може свідчити про наявність у них позитивної модулювальної дії на розвиток стероїдної кардіотоксичності. Причому, в умовах ІМ за здатністю знижувати вміст досліджуваного гормону, терапія сполукою R-86, по ефективності вірогідно переважає введення референс-препарату в середньому в 3,82 (7 доба) та в 3,02 (21 доба) разу. Спроможність сполуки R-86 (10 мг/кг в/ш) зменшувати рівень кортизолу в умовах ІМ корелює із зменшенням титру серцевого тропоніну І та рівня фрагментованої ДНК ядер кардіоміоцитів [Петрик І. О., 2016], що вказує на послаблення процесів кардіодеструкції, локалізації зони ішемії та збереження морфо-функціональної цілісності серцевого м’яза.

**Висновок.** Таким чином, наявність коригувального впливу сполуки R-86 на баланс глюкокортикоїдів може вказувати на його здатність перешкоджати розвитку деструктивних змін в міокарді, сприяти збереженню структурної цілісності кардіоміоцитів, і, як наслідок, зменшувати вогнище ішемії при ІМ. Слід відмітити, що подібна дія похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу однаково проявилась, як у гострому, так і у відновлювальному періоді ішемії. Антистероїдний ефект сполуки R-86 в умовах ІМ може бути провідним механізмом її кардіопротекторної дії. Важливим, є також те, що введення досліджуваної речовини знижує тільки підвищений рівень кортизолу і його титр не відрізняється від фізіологічного навіть при курсовій терапії [Ходаківська О. В., 2014]. Останнє вказує на безпечність його застосування. За антистероїдним ефектом в умовах пітуїдрин-ізадринового ІМ, сполука R-86 умовно-ефективною дозою 10 мг/кг в/ш, вірогідно переважає корвітин (10 мг/кг в/о). Результати роботи експериментально обґрунтовують доцільність поглибленої доклінічної оцінки ефективності сполуки R-86 на предмет створення на її основі вітчизняного кардіопротектора для комплексної терапії ІМ.