

# ПОРІВНЯННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІНДОЛУ ТА МЕКСИДОЛУ У ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЛЮ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Н.А.Цубанова, С.Ю.Штриголь, О.А.Ходаківський\*

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова\*

Ключові слова: спіроциклічні похідні оксіндолу; кардіопротекція; мексидол

*Кардіопротекторну активність нової сполуки досліджували на моделі інфаркту міокарда за методикою Гумінського шляхом діатермокоагуляції маргінальної гілки коронарної артерії. Дослідження проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 200-220 г. Сполуку 77 вводили в дозі 5 мг/кг, мексидол вводили у дозі 100 мг/кг. Встановлено, що спіроциклічне похідне оксіндолу в дозі 5 мг/кг виявляє потужний кардіопротекторний ефект на рівні мексидолу в дозі 100 мг/кг. Інтегральна кардіопротекторна дія досліджуваної сполуки на тлі діатермокоагуляційної моделі гострого інфаркту міокарда характеризується значним зниженням летальності у критичному періоді експерименту (12-та година розвитку інфаркту міокарда). Сполука 77 та мексидол вірогідно зменшують летальність щурів до 40%. За показниками ЕКГ спіроциклічне похідне оксіндолу виявляє захисну дію на міокард на рівні мексидолу.*

Захворювання серця і судин є найчастішою причиною смерті населення як у світі [7, 8], так і в Україні. Вони становлять 61,8% у структурі смертності, залишивши позаду онкологічні захворювання, туберкульоз, травми та ін. [3]. Доведено доцільність застосування антигіпоксантив у кардіологічній практиці [9-12]. Мексидол — препарат з антигіпоксантиною та метаболічною дією та найбільшою базою доказових досліджень [1, 2, 6], але також має побічну дію, протипоказання та обмеження у застосуванні у певних груп пацієнтів. У зв'язку з цим пошук та створення нових кардіопротекторів з антигіпоксантиною та метаболічною дією є актуальним питанням сучасної медицини та фармації [6, 10].

Перспективним у цьому аспекті можна вважати нову сполуку — 4,3'-спіро[(2-аміно-3-

ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] (у подальшому сполука 77), що була синтезована у НФаУ к.ф.н. Редькіним Р.Г. та проф. Шемчуком Л.А. і виявила значну антигіпоксантину активність у попередніх дослідженнях [5].

Мета дослідження — вивчення кардіопротекторного впливу спіроциклічного похідного оксіндолу та порівняння його дії з мексидолом на моделі гострого інфаркту міокарда.

## Матеріали та методи

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 200-220 г. Сполуку 77 у дозі 5 мг/кг, що чинить найбільший антигіпоксантиний ефект [4], вводили щодня у шлунок протягом 3 діб, востаннє за 1 год до моделювання патології. Інша група тварин отримувала мексидол у дозі

100 мг/кг (ТОВ "НВК "ФармаСофт", Росія) за аналогічною схемою введення.

Через 1 год після останнього введення відтворювали модель інфаркту міокарда (ІМ) за методикою Гумінського шляхом діатермокоагуляції маргінальної гілки коронарної артерії [4]. Під пропофоловим наркозом (60 мг/кг внутрішньоочередово) тварин фіксували на спині та після депіляції спеціальним електродом пунктирували перикард у ІV міжребер'ї на відстані 2 мм від лівого краю грудини. Зануривши цей активний електрод на необхідну глибину та розташували його латерально для поперекового положення відносно маргінальної гілки лівої вінцевої артерії, за допомогою апарату для височастотної хірургії ЕН-57М виконували діатермокоагуляцію поверхневого шару міокарда та зазначеної гілки коронарної артерії. Пасивний електрод розташували на правій половині грудної клітки. Після діатермокоагуляції реєстрували елект-

Н.А.Цубанова — канд. фармацевт. наук, доцент кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.А.Ходаківський — канд. мед. наук, асистент кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Таблиця 1

**Вплив спіроциклічного похідного оксіндолу та мексидолу на летальність щурів із діатермокоагуляційною моделлю інфаркту міокарда, n = 70**

Летальність у динаміці		Контрольна патологія (n = 30)	Сполука 77, 5 мг/кг (n = 25)	Мексидол, 100 мг/кг (n = 15)
1 год	абс.	9	5	3
	%	30%	20%	20%
12 год	абс.	21	10	6
	%	70%	40%*	40%*
24 год	абс.	24	12	7
	%	80%	48%*	46,7%*
48 год	абс.	27	15	8
	%	90%	60%*	53,3%
72 год	абс.	29	20	9
	%	96,7%	80%*	60%*

Примітка: достовірні відмінності з показниками контрольної патології \* —  $p < 0,001$ .

рокардіограму (ЕКГ) у другому стандартному відведенні для верифікації розвитку ІМ.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika 6.0. з використанням критерію Стьюдента та кутового перетворення Фішера.

**Результати та їх обговорення**

ІМ, викликаний діатермокоагуляцією поверхневого шару міокарда та маргінальної

гілки лівої коронарної артерії, характеризується високою летальністю. Цей показник у групи контрольної патології вже через 12 год сягає 70%, що можна вважати критичним періодом у розвитку даного патологічного стану. Необхідно відзначити прогресуюче збільшення летальності, яка через 72 год зростає до 96,7% (табл. 1).

Профілактичне курсове введення сполуки 77 та мексидолу сприяло вірогідному зменшенню летальності щурів з ІМ

у критичному періоді експерименту до 40%. Це може свідчити про виражену кардіопротекторну дію досліджуваної сполуки та референс-препарату. Через 24-48 год летальність тварин в обох групах залишалась у межах 46-60%. Зареєстровані на 72 год експерименту показники 80% (сполука 77) та 60% (мексидол) були суттєво нижче за дані групи контрольної патології та не мали статистично значущої різниці між собою (табл. 1).

Показники ЕКГ на 3 добу ІМ наведені у табл. 2.

У тварин групи інтактного контролю виявляли синусовий ритм (рис. 1а).

Діатермокоагуляція лівої гілки коронарної артерії у щурів спричиняла типові для даної моделі ІМ зміни ЕКГ. У групі тварин контрольної патології на 3 добу ІМ у 100% випадків спостерігали відсутність зубця Р, у всіх тварин зареєстровано ритм атривентрикулярної сполуки, тобто джерелом ритму є провідна система передсердно-шлуночкового вузла; комплекси QRS розширені та деформовані, у 100% випадків відмічається підйом сегменту ST над ізолінією та формуван-

Таблиця 2

**Вплив спіроциклічного похідного оксіндолу та мексидолу на показники електрокардіограми (II стандартне відведення) у щурів із діатермокоагуляційною моделлю інфаркту міокарда, через 72 год, n = 20**

Показник		Інтактний контроль (n = 5)	Контрольна патологія (n = 5)	Сполука 77, 5 мг/кг (n = 5)	Мексидол, 100 мг/кг (n = 5)
Частка тварин із синусовим ритмом	абс.	5	0	2	2
	%	100	0***	40*#	40*#
Частка тварин із ритмом атривентрикулярної сполуки	абс.	0	5	3	3
	%	100	0***	60*#	60*#
ЧСС, уд./хв		330±21,0	130±25,3**	164±15,1**	187±36,8*
Тривалість інтервалу P-Q, с		0,08±0,01	Зубець Р відсутній	0,08±0,03	0,15±0,03
Амплітуда зубця R, мВ		0,87±0,11	0,75±0,08	0,87±0,17	1,06±0,27
Амплітуда зубця T, мВ		0,10±0,02	0,03±0,02	0,07±0,03	0,04±0,02
Тривалість інтервалу Q-T, с		0,29±0,02	0,52±0,06*	0,27±0,01#	0,35±0,05

Примітки: ЧСС — частота серцевих скорочень; достовірні відмінності з показниками групи інтактного контролю \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; достовірні відмінності з показниками контрольної патології; # —  $p < 0,05$ ; для аналізу використовували також ЕКГ щурів групи контрольної патології із попереднього дослідження.

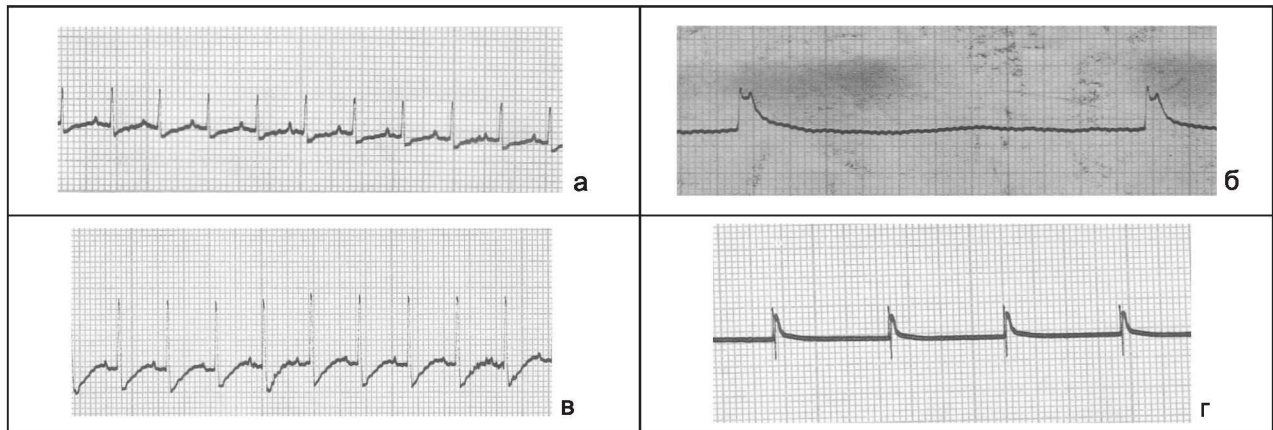


Рис. 1. Електрокардіограма: а — інтактного щура; б — щура із моделлю інфаркту міокарда; в — щура із моделлю інфаркту міокарда + сполука 77; г — щура із моделлю інфаркту міокарда + мексидол

ня монофазної кривої, що є ознакою масивної ішемії міокарда; ЧСС вірогідно зменшена у 2,5 рази відносно інтактного контролю (рис. 16).

Інтервал QT, який характеризує електричну систолу шлуночків, достовірно збільшений у 1,8 рази. Дані ЕКГ (табл. 2, рис. 16) підтверджують тяжкість ураження міокарда в групі контрольної патології та корелюють з показником летальності (табл. 1).

Курсове введення сполуки 77 та мексидолу зменшило частку тварин з ритмом атріовен-

трикулярної сполуки до 60%, дещо сприяло нормалізації ЧСС (сполука 77 — у середньому до 164 уд./хв, мексидол — до 187 уд./хв). Тривалість інтервалу PQ та QT на рівні показників інтактного контролю в обох групах (табл. 2). Відомо, що провідними ланками у патогенезі пошкодження кардіоміоцитів є біоенергетичний дисбаланс та оксидативний стрес, які виникають внаслідок гіпоксії. Встановлений кардіопротекторний ефект сполуки 77 на тлі ІМ пов'язаний з наявністю потужної антигіпоксанти-

ної дії та майже не поступається активності препарату порівняння мексидолу.

#### ВИСНОВКИ

Сполука 77 у дозі 5 мг/кг за здатністю зменшувати летальність у щурів з діатермокоагуляцією лівої гілки коронарної артерії не поступається мексидолу в дозі 100 мг/кг. Кардіопротекторна дія сполуки 77, верифікована за показниками ЕКГ, очевидно, пов'язана з потужною антигіпоксантиною активністю та не поступається ефекту препарату порівняння мексидолу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Беленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В. // Ліки. — 2002. — №1. — С. 25-29.
2. Компендиум 2010 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2010. — 2240 с.
3. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Даншан Н. // Укр. мед. часопис. — 2011. — №1 (81). — С. 20-24.
4. Ходаківський О.А. // Вісник морфол. — 2010. — №3 (16). — С. 564-568.
5. Цубанова Н.А. // Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, №2. — С. 62-64.
6. Чекман І.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Минцер В.О. // Укр. мед. часопис. — 2003. — XI-XII. — С. 18-25.
7. D'Agostino R.B., Vasan R.S., Pencina M.J. // Circulation. — 2008. — №17. — P. 743-753.
8. Franceschini N., Carty C., Buzková P. et al. // Circ. Cardiovasc. Genet. — 2011. — Oct. 31. — P. 273-278.
9. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27 (19). — P. 2285-2293.
10. Moe K.T., Wong P. // Ann. Acad. Med. Singap. — 2010. — №39 (3). — P. 210-215.
11. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. // Circulation. — 2006. — Vol. 116 (22). — P. 2634-2653.
12. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. // Eur. Heart J. — 2007. — №28 (20). — P. 2525-2538.

Адреса для листування: 61001, м. Харків,  
пл. Повстання, 17. Тел. (57) 732-35-65.  
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету

Надійшла до редакції 29.11.2011 р.