

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

К.Г. ЩОКІНА

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## ВИЧЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 В УМОВАХ АДРЕНАЛІНОВОГО МІОКАРДИТУ У ЩУРІВ

*Відомо, що серцево-судинні захворювання посідають перше місце в структурі смертності та інвалідації населення України. В останні роки певне місце в патогенезі міокардитів надається імунізуючими реакціям, при цьому провідна роль належить активації системи цитокінів. Так, інтерлейкін-1 (ІЛ-1) викликає гіпертрофію та порушення цілісності кардіоміоцитів внаслідок активації апоптозу або деструкції.*

*У статті наведено результати експериментального вивчення позитивного впливу рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) на перебіг адреналінового міокардиту у щурів. Визначено, що блокада рецепторів інтерлейкіну-1 рекомбінантним антагоністом сприяє збільшенню виживаності щурів із модельним міокардитом, зменшує ступень пошкодження серцевого м'яза, сприяє збереженню синусового ритму. АРІЛ-1 за кардіопротекторною дією на моделі адреналінового міокардиту не поступається ефективності референс-препарату.*

**Ключові слова:** АРІЛ-1, адреналіновий міокардит, кардіопротекторна дія.

### ВСТУП

Кожен рік у світі реєструють понад 50 мільйонів летальних випадків, які є наслідком захворювань міокарду [4]. Серцево-судинні захворювання посідають перше місце в структурі смертності та інвалідації населення України та складають 70 % від загальної кількості захворювань [11].

В останні роки певне місце в патогенезі міокардитів надається імунізуючими реакціям, при цьому провідна роль належить активації системи цитокінів з індукцією молекул міжклітинної адгезії та хемокинів, білків гострої фази запалення [1, 6, 12, 15]. Доведено, що саме системні та локальні медіатори запалення відіграють значну роль у розвитку запалення серцевого м'яза при міокардиті. Особлива роль належить активації прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкіни (ІЛ) – ІЛ-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини, які виявляють також кардіопротекторну дію [2, 11, 12]. ІЛ-1 є головним медіатором, який відповідає за розвиток запальної реакції та гострофазову відповідь. Крім того, відомо, що ІЛ-1 викликає гіпертрофію та порушення цілісності кардіоміоцитів внаслідок індукції

фетальних генів та активації апоптозу або деструкції кардіоміоцитів або утворенню сполучнотканинного ремоделювання [5, 10, 13]. Тому одним з перспективних напрямків фармакологічної корекції міокардитів імовірно може стати застосування рецепторних антагоністів ІЛ-1 [11].

Враховуючи значну роль ІЛ-1 у розвитку гіпертрофії кардіоміоцитів, їх функціональній та структурній дезорганізації з подальшим руйнуванням, метою дослідження стало визначення кардіопротекторної дії рекомбінантного антагоніста рецепторів ІЛ-1 на моделі адреналінового міокардиту у щурів [14, 16]. Ця модель характеризується дифузними змінами в міокарді як в лівому, так і в правому шлуночках (крововиливи, набряк строми міокарду, масивні інфільтрати, порушення структури кардіоміоцитів). Використано антагоніст рецепторів ІЛ-1 (АРІЛ-1), отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проводили на 40 безпородних білих щурах самцях масою 170-200 г. Модельну патологію відтворювали одноразовим внутрішньом'язовим введенням адреналіну гідротартрату в дозі 18 мг/кг маси тварини. Враховуючи важливу роль процесів ВРО та ви-

ражену запальну реакцію у розвитку ураження серцевого м'язу, в якості препарату порівняння використовували антиоксидант з вираженими кардіопротекторними властивостями – рексод [3, 7].

АРІЛ-1 та препарат порівняння вводили у лікувально-профілактичному режимі – за 30 хвилин до та через 1 годину після моделювання ураження серцевого м'язу, АРІЛ-1 – підшкірно в дозі 3 мг/кг, рексод – внутрішньоочеревино в дозі 0,02 мг/кг [4, 6, 7].

Функціональний стан серцевого м'язу оцінювали за показниками ЕКГ (ЧСС, амплітуда зубців R, P, T, інтервали PQ, QRS, QT, зміщення сегменту ST над ізолінією) [3, 8]. Електрокардіограму у піддослідних тварин реєстрували у II стандартному відведенні на електрокардіографі ЕКІТ-ОЗ М2 через 24 години після введення токсиканту. Потім брали кров та проводили біохімічні дослідження.

Після цього тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії, вилучали серце. Виразність альтеративних процесів в тканині при адреналіновому ураженні міокарда визначали за показником масового коефіцієнта серця (МКС). Маса серця визначали зважуванням, з її урахуванням розраховували МКС за формулою:

$$\text{МКС} = \text{МС} / \text{МТ} \times 100,$$

де МС – ма.са серця тварини, МТ – маса тіла тварини.

Оскільки вільні радикали посідають важливе місце у розвитку будь-якого запального процесу [7], становило інтерес вивчити вплив АРІЛ-1 на активність процесів ВРО, а також активність цитолітичних процесів в умовах адреналінового міокардиту. Активність процесів ВРО визначали за вмістом ТБК-АП, а інтенсивність цитолітичних процесів – за рівнем АсАТ у сироватці крові дослідних тварин.

Статистичну обробку кількісних даних при обліку в альтернативній формі здійснювали за кутовим перетворенням Фішера, при розрахунку відмінностей середніх показників – із використанням критерію Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Уведення розчину адреналіну гідротартрату призводило до істотних змін у міокарді та сироватці крові. В групі тварин з контрольною патологією спостерігалися зміни, які характерні для гострих ішемічно-некротичних процесів у міокарді. Ці зміни супроводжувалися порушенням функціональної активності міокарду та розвитком тахікардії, про що свідчило достовірне під-

вищення ЧСС на 37 % порівняно з показником у групі інтактних тварин.

Уведення адреналіну гідротартрату викликало підвищення потреби міокарду в кисні, що стало причиною гіпоксії та ішемії серцевого м'язу. У цих дослідних тварин розвинувся аутоліз кардіоміоцитів з активацією лізосомальних ферментів окиснення, тобто спостерігалась типова запальна реакція з перевагою альтерації, про що свідчило достовірне підвищення активності маркера альтерації – АсАТ в 1,3 разу порівняно з групою інтактних тварин. Збільшення МКС в 1,5 рази в групі тварин з контрольною патологією порівняно з інтактним контролем свідчить про наявність запального набряку. Летальність тварин у групі контрольної патології склала 33,3 %, що сягає рівня статистичної значущості ( $p < 0,05$ ).

Розвиток патології супроводжувався змінами показників ЕКГ. Тривалість розповсюдження електричного імпульсу у міокарді (інтервали P-Q, Q-S, Q-T) відображає стан біоелектричних процесів на плазматичній мембрані провідних і скоротливих елементів міокарду.

Невідповідність між споживанням кисню кардіоміоцитами та потребою в ньому призводило до розвитку ішемії, про що свідчило зміщення сегменту ST відносно ізолінії в середньому на 2 мм. Показником дистрофічних змін шлуночків у групі контрольної патології було достовірне зниження тривалості інтервалу Q-T на 21 % (табл. 2).

Адреналінове ушкодження міокарду також супроводжувалося активацією процесів ВРО в міокарді та виснаженням активності глутатіонвімісних антиоксидантних сполук в групі тварин контрольної патології: рівень ТБК-АП у гомогенаті міокарду збільшився в 1,7 разу, а вміст ВГ знизився в 2,3 разу (табл. 1).

У групах тварин, що отримували АРІЛ-1 та рексод, спостерігалось достовірне зменшення значення МКС у середньому на 26 % у порівнянні з аналогічним показником в групі контрольної патології, що свідчило про зниження запальної інфільтрації і набряку.

АРІЛ-1 та рексод виявили виражену антицитолітичну активність, що підтверджувалося зниженням активності ферменту АсАТ у сироватці крові на 25 та 20 % відповідно. Достовірних відмінностей в значеннях АсАТ в групах тварин, що отримували АРІЛ-1 та рексод, не зафіксовано.

Уведення АРІЛ-1 призвело до зменшення інтенсивності процесів ВРО в міокарді піддослідних тварин: рівень ТБК-реактантів у гомогенаті міокарду достовірно знизився на 37 % порівняно

Таблиця 1

**ВПЛИВ АРІЛ-1 ТА РЕКСОД НА ВИЖИВАННЯ, МАСОВИЙ КОЕФІЦІЄНТ СЕРЦЯ, АКТИВНІСТЬ АСАТ, ПОКАЗНИКИ, ЯКІ ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ СТАН ПОЛ/АОС ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ МІОКАРДИТІ У ЩУРІВ (N=6), M±M**

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	АРІЛ-1	Рексод
Вживаність, %	100,0	66,7*	100,0#	83,3
МКС	0,37±0,02	0,55±0,04*	0,39±0,01#	0,4±0,02#
Гомогенат міокарда				
ТБК-АП, мкМ/г	123,3±14,5	220,6±19,9*	139,5±10,2# <sup>@</sup>	97,3±13,0#
ВГ, мкМ/г	6,12±0,48	2,72±0,45*	4,16±0,27*#	4,55±0,38*#
Сироватка крові				
АсАТ, мМ/л	0,68±0,03	0,93±0,02*	0,69±0,03#	0,74±0,03#

Примітка. Статистично значущі відмінності (p<0,05): \* – до групи інтактного контролю, # – до групи контрольної патології; @ – до групи групи рексод (p<0,05).

Таблиця 2

**ВПЛИВ АРІЛ-1 ТА РЕКСОД НА ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ МІОКАРДИТІ У ЩУРІВ (N=6), M±M**

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	АРІЛ-1, 3 мг/кг	Рексод, 0,02 мг/кг
ЧСС, уд/хв	467,4±19,8	662,4±15,0*	490,0±22,1#	494,5±14,5#
P-Q, с	0,040±0,002	0,023±0,003*	0,043±0,001#	0,041±0,003#
Q-S, с	0,020±0,003	0,010±0,002*	0,022±0,001#	0,021±0,001#
Q-T, с	0,072±0,005	0,055±0,003*	0,069±0,003#	0,066±0,002#
R, мВ	0,61±0,02	0,47±0,07	0,58±0,06	0,69±0,05
P, мВ	0,100±0,003	0,060±0,002*	0,080±0,004*	0,080±0,001*
T, мВ	0,10±0,03	0,09±0,02	0,11±0,02	0,12±0,01
ST, мм	0,63±0,08	2,10±0,13*	0,99±0,16#	0,85±0,14#
СП, %	32,6±6,3	17,4±3,8*	29,1±4,9#	25,5±7,1#

Примітка: статистично значущі відмінності (p<0,05): \* – до інтактного контролю, # – до контрольної патології.

з показниками тварин групи контрольної патології. За цим показником АРІЛ-1 поступався рексод, під впливом якого відбувалося достовірне зниження рівня ТБК-Р на 55 % (табл. 1).

При застосуванні АРІЛ-1 та рексод відзначали також значуще підвищення відносно групи тварин з контрольною патологією рівня ВГ в гомогенаті міокарду на 56 та 71 % відповідно, що свідчить про покращення антиоксидантного захисту (табл. 1).

Важливим показником стану серцевого м'язу є також показник виживаності тварин. В групі щурів, що отримували АРІЛ-1, не загинула жодна тварина. В групі щурів, лікованих рексод, виживаність тварин склала 83,3 %, що не сягнуло рівня значущості порівняно з контрольною патологією.

При аналізі показників ЕКГ у щурів, що отримували АРІЛ-1 та рексод, відмічали зменшення тахікардії – зниження ЧСС до 490 та 494 уд/хв відповідно. Це в середньому на 25 % нижче порівняно з групою тварин з контрольною па-

тологією (табл. 2). Підвищення амплітуди зубця Р на 15 % відносно тварин з контрольною патологією свідчить про тенденцію до нормалізації електрофізіологічних процесів в передсердях при застосуванні АРІЛ-1 та рексод [8].

При застосуванні АРІЛ-1 або рексод спостерігали нормалізацію передсердно-шлуночкової провідності (збільшення інтервалу Р-Q до показнику інтактних тварин) та скорочувальної функції міокарда (нормалізація СП), метаболічних процесів в шлуночках (нормалізація тривалості інтервалів Q-S, Q-T, зменшення ступеня елевації сегменту ST над ізолінією) (табл. 2).

Результати експериментально обґрунтовують високу ефективність і доцільність блокади рецепторів інтерлейкіну-1 як одного з шляхів кардіопротекторної та протизапальної дії при міокардиті.

**ВИСНОВКИ**

1. Моделювання адреналінового міокардиту в щурів шляхом одноразового внутрішньо-

- м'язового введення адреналіну гідротартрату в дозі 18 мг/кг призвело до загибелі 33,3 % експериментальних тварин.
2. Блокада рецепторів інтерлейкіну-1 рекомбінантним антагоністом сприяє збільшенню виживаності щурів із модельним міокардитом, зменшує ступень пошкодження серцевого м'яза, сприяє збереженню синусового ритму.
  3. Антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (3 мг/кг) за кардіопротекторною дією на моделі адреналінового міокардиту не поступається ефективності референс-препарату рексод (0,02 мг/кг).

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Аверин Е. Е. Прогностическая значимость повышения уровней цитокинов и эмоциональных нарушений у больных ишемической болезнью сердца / Е. Е. Аверин, С. И. Чернова // Фарматека. – 2010. – № 13. – С. 109-111.
2. Архипова С. В. Цитокины при инфаркте миокарда / С. В. Архипова, Н. А. Зорин, М. Ю. Янкин [и др.] // Иммунология. – 2009. – № 2. – С. 104-107.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Експериментальне вивчення кардіопротекторної дії рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АІЛ-1) та ліпіну на моделі іммобілізаційного стресу у щурів / К.Г. Щокіна, С.Ю. Штриголь, Г.В. Белік, Я.О. Бутко // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – № 2 (7). – С. 39-45.
5. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н. Э. Закирова, Н. Х. Хафизов, И. М. Карамова и др. // Rational Pharmacother. Card. – 2007. – № 2. – С. 16-19.
6. Кардіопротекторний ефект рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 на моделі інфаркта міокарда / К.Г. Щокіна, С.Ю. Штриголь, С.М. Дроговоз [и др.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 39-43.
7. Клинико-экспериментальное обоснование применения супероксиддисмутазы в медицине / А. В. Стефанов, Л. В. Деримедведь, С. М. Дроговоз и др. – Х. : Изд-во НФаУ, Золотые страницы; 2004. – 288 с.
8. Кушаковский М. С. Аритмии и блокады сердца: (атлас электрокардиограмм) / М. С. Кушаковский, Н. Б. Журавлева. – Изд. 2-е. – Л. : Медицина, 1983. – 340 с.
9. Супрун Е. В. Церебро- та кардіопротекторна дія антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1 на моделі церебральної ішемії у щурів / Е. В. Супрун, С. Ю. Штриголь, О. М. Іщенко // Клін. фармація. – 2009. – № 1. – С. 59-63.
10. Фуштей И.М. Динамика про- и противовоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда / И.М. Фуштей, С.Л. Подсевахина, О.В. Ткаченко, З.В. Лашкул // Оригинальные исследования. – 2007. – № 6 (13). – С. 187-194.
11. Чернова С.И. Иммуное воспаление, изменение профиля цитокинов и депрессивные расстройства у больных с асимптомными стенозирующим поражением каротидных артерий / С. И. Чернова, Е. Е. Аверин, И. А. Зборовская // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 2. – С. 50-52.
12. Blum A. Role of cytokines in heart failure / A. Blum, H. Miller // Am. Heart. J. – 1998. – Vol. 135, № 2. – P. 181-186.
13. Iacoviello L. Possible different involvement of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in coronary single vessel disease and myocardial infarction / L. Iacoviello, M. B. Donati, M. Gattone // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 6. – P. E193.
14. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and risk of coronary artery disease / B. Vohnout, A. Di Castelnuovo, R. Trotta [et al.] // Haematologica. – 2003. – Vol. 88, N. 3. – P. 54-60.
15. Kofler S. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation / S. Kofler, T. Nickel, M. Weis // Clin. Sci. – 2005. – Vol. 108, № 3. – P. 205-213.
16. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms / P. Libby // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 83, Suppl. 9. – P. 456S-460S.
17. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery diseases / L.M. Biasucci, C. Colizzi, V. Rizzello [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1999. – Vol. 230. – P. 12-22.

**УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14**

**Е.Г. Щекіна**

**ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ РЕКОМБИНАНТНОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 В УСЛОВИЯХ АДРЕНАЛИНОВОГО МИОКАРДИТА У КРЫС**

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в структуре смертности и инвалидизации населения Украины. В последние годы важное место в патогенезе миокардитов занимают иммуновоспалительные реакции, при этом главная роль принадлежит активации системы цитокинов. Так, интерлейкин-1 (ИЛ-1) вызывает гипертрофию и нарушение целостности кардиомиоцитов вследствие активации апоптоза или деструкции.

В статье приведены результаты экспериментального изучения позитивного влияния рекомбинантного антагониста рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1) на развитие адреналинового миокардита у крыс. Вияснено, что блокада рецепторов интерлейкина-1 рекомбинантным антагонистом способствует повышению выживаемости крыс с модельным миокардитом, уменьшает степень повреждения сердечной мышцы, способствует сохранению синусового ритма. АРИЛ-1 по кардиопротекторному действию на модели адреналинового миокардиту не уступает эффективности референс-препарата.

**Ключевые слова:** АРИЛ-1, адреналиновый миокардит, кардиопротекторное действие.

**UDK 615.015.23:615.21/26:577.175.14**

**E.G. Shchokina**

**STUDY OF THE CARDIOPROTECTIVE FEATURES OF THE RECOMBINANT ANTAGONIST INTERLEUKIN-1 RECEPTORS UNDER CONDITIONS OF THE ADRENAL MYOCARDITIS IN RATS**

It is known that cardiovascular diseases are the first in the structure of mortality and disability in the population of Ukraine. In recent years, an important role in the pathogenesis of myocarditis is occupied by the immunological reaction, the primary role belongs to the activation of the cytokines system. Thus, interleukin-1 (IL-1) causes hypertrophy and tampering of cardiomyocytes due to the activation of apoptosis or destruction.

The article shows the results of an experimental study of the recombinant antagonist interleukin-1 receptors (ARIL-1) positive influence on the development of chronic adrenal myocarditis in rats. It is found out that the blockade of IL-1 receptor by the recombinant antagonist promotes the survival of rats with model myocarditis, reduces the degree of damage to the heart muscle, contributes to maintaining sinus rhythm. ARIL-1 by cardioprotective effect on the model of adrenaline myocarditis is not worse than the reference drug.

**Key words:** ARIL-1, adrenal myocarditis, cardioprotective impact.

*Адреса для листування:*  
м. Харків, вул. Мельникова, 12.  
Кафедра фармакології, НФаУ.  
Тел. (057) 706-30-69

Надійшла до редакції:  
26.11.2012