

ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВОЇ АНТИГІПОКСИЧНОЇ ДІЇ ДЕЯКИХ СПІРОЦИКЛІЧНИХ ОКСІНДОЛЬНИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНО-3-ЦІАНО-4Н-ПІРАНУ

Н.А.Цубанова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: спіроциклічні оксііндольні похідні 2-аміно-3-ціано-4Н-пірану; антигіпоксична дія; ішемічна хвороба серця

Стаття присвячена дослідженню антигіпоксичної дії спіроциклічних оксііндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4Н-пірану. Досліджувані субстанції вводили у дозі 0,50 мг/кг, аналогічній дозі препарату порівняння за структурою, віта-мелатоніну. Препарат порівняння мексидол вводили у дозі 42 мг/кг. Скринінгові дослідження були проведені на моделі гострої нормобаричної гіпоксії у білих мишей-самців. Для підтвердження отриманих результатів були проведені додаткові скринінгові дослідження спіроциклічних оксііндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4Н-пірану на моделі гемічної гіпоксії, викликаній введенням нітриту натрію мишам-самцям у дозі 225 мг/кг. З'ясовано, що виражену антигіпоксичну активність, яка перевищує активність препаратів порівняння мексидолу та віта-мелатоніну, проявляють речовини R-76 та R-77. Отримані результати свідчать про доцільність подальшого поглибленого фармакологічного вивчення спіроциклічних оксііндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4Н-пірану з метою пошуку високоефективних речовин з антигіпоксичною дією.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) за її провідними клінічними проявами гострою та хронічною коронарною недостатністю є основною причиною смертності та інвалідизації населення. Значна розповсюдженість ІХС та висока летальність дозволяють вважати це захворювання однією з найгостріших проблем сучасної кардіології.

Відомо, що визначним фактором у патогенезі ІХС є гіпоксичне ушкодження міокарда. Під впливом гіпоксії на міокард знижується систолічний тиск, порушується робота кальцієвої помпи, спостерігаються деструкція міокардіальних клітин та вихід з них ферментів, активація процесів вільнорадикального окиснення, що посилює гіпоксію [2, 5, 9, 10, 14].

З метою оптимізації фармакокорекції ішемічної патології поряд з відомими антиангінальними пре-

паратами застосовують антигіпоксанти (предуктал, мілдронат, мексидол та ін.), але на сучасному фармацевтичному ринку України асортимент препаратів антигіпоксичної дії обмежений [1, 5, 6, 8, 12, 13].

Враховуючи вищенаведене, пошук і створення нового лікарського препарату з антигіпоксичною та антиоксидантною дією є актуальною проблемою медицини та фармації [3, 8].

Метою даної роботи було виявлення серед спіроциклічних оксііндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4Н-пірану речовин з антигіпоксичною дією.

Матеріали та методи

Дослідження були проведені на тваринах, отриманих з віварію ЦНДЛ НФаУ (зав. проф. Л.В.Яковлева), які утримувались на звичайному харчовому та водному раціоні. Досліди здійснювали згід-

но з "Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин" (Страсбург, 18.03.86).

Синтезовані біологічно активні сполуки отримані на основі спіроциклічних оксііндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4Н-пірану, структурні аналоги епіфізарного гормону мелатоніну, який утворюється в організмі з амінокислоти триптофану, були синтезовані вченими НФаУ (проф. Л.А.Шемчуком, Р.Г.Редькіним).

У роботі використовували відомі експериментальні моделі гіпоксії: нормобаричну та гемічну [2, 4].

Гостру нормобаричну гіпоксію викликали у тварин, розміщених у герметичній камері обсягом 200 мл. Досліди проводили на мишах-самцях масою 18-22 г. Препарат порівняння мексидол (виробництва ЗАТ "Мир-фарм", Росія) вводили мишам-самцям перорально одноразово в умовно терапевтичній дозі 42 мг/кг, що відповідає середньодобовій дозі 500 мг мексидолу для людини. Так як синтезовані біологічно ак-

Таблиця 1

Антигіпоксична активність спіроциклічних оксііндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4H-пірану на моделі гострої нормобаричної гіпоксії у мишей (n = 6 у кожній групі)

Група, (шифр сполуки)	Доза, мг/кг	Тривалість життя тварин	
		с (M±m)	% до контролю
Контрольна патологія	—	1813,33±180,33	—
Мексидол	42	4732,67±410,32*	161,06
Віта-мелатонін	0,50	3793,50±210,14*	109,21
Спіроциклічні оксііндольні похідні 2-аміно-3-ціано-4H-пірану			
76	0,50	3511,33 ±354,44*	93,66
77	0,50	5005,50±332,30*/**	176,06
78	0,50	2089,33±257,19	15,22
79	0,50	2357,67±132,52	30,04
80	0,50	2697,67±579,60	48,81
81	0,50	2781,33±597,63	53,39
84	0,50	2200,67±329,68	21,40
85	0,50	2668,16±422,49	47,16
86	0,50	2668,50±274,35	47,16
87	0,50	2654,16±244,42	46,39

Примітки:

- 1) * — відхилення показника достовірне по відношенню до контрольної патології, $P < 0,005$;
- 2) ** — відхилення показника достовірне по відношенню до препарату порівняння "Віта-мелатоніну", $P < 0,005$.

Таблиця 2

Антигіпоксична активність спіроциклічних оксііндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4H-пірану на моделі гострої гемічної гіпоксії у мишей (n = 6 у кожній групі)

Група, (шифр сполуки)	Доза, мг/кг	Тривалість життя тварин	
		с (M±m)	% до контролю
Контрольна патологія	—	982,00±51,17	—
Мексидол	42	1908,50±55,23*	94,29
Віта-мелатонін	0,50	1646,83±55,15*	67,62
Спіроциклічні оксііндольні похідні 2-аміно-3-ціано-4H-пірану			
76	0,50	1502,17±50,20*	52,95
77	0,50	1972,17±76,68*/**	100,81
78	0,50	1155,33±57,77	17,62
79	0,50	1236,59±55,36	25,86
80	0,50	1236,50±74,00	25,36
81	0,50	1288,33±259,58	31,16
84	0,50	1221,17±54,87	24,34
85	0,50	1283,83±39,89	30,65
86	0,50	1295,17±60,38	31,87
87	0,50	1315,33±57,32	33,91

Примітки:

- 1) * — відхилення показника достовірне по відношенню до контрольної патології, $P < 0,005$;
- 2) ** — відхилення показника достовірне по відношенню до препарату порівняння "Віта-мелатоніну", $P < 0,005$.

тивні сполуки, є структурними аналогами мелатоніну, другим референс-препаратом був обраний препарат "Віта-мелатонін" виробництва ЗАТ "Київський вітамінний завод". Віта-мелатонін вводили дослідним тваринам пероральною одноразово в умовно терапевтичній дозі 0,50 мг/кг, що відповідає середньодобовій дозі 6 мг віта-мелатоніну для людини. Досліджували субстанції, спіроциклічні оксііндольні похідні 2-аміно-3-ціано-4H-пірану, структурні аналоги епіфізарного гормону мелатоніну вводили у дозі, аналогічній віта-мелатоніну 0,50 мг/кг. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість води. Перерахунок доз для мишей зроблено з урахуванням біологічної константи Ю.П.Риболовлева [2].

Гостра гемічна гіпоксія була викликана підшкірним введенням мишам-самцям нітриту натрію у дозі 225 мг/кг [4]. Досліджували субстанції та референс-препарати мексидол та віта-мелатонін вводили пероральною одноразово за 30 хв до введення нітриту натрію у тих же дозах, що були розраховані для попередньої моделі гострої нормобаричної гіпоксії.

Отримані експериментальні дані обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Першим етапом роботи було скринінгове дослідження антигіпоксичної дії 10 сполук похідних оксііндолу на моделі гострої нормобаричної гіпоксії.

Результати дослідження, наведені у табл. 1.

Наступним етапом даної роботи, було вивчення антигіпоксичної активності виучуваних сполук на моделі гострої гемічної гіпоксії. Результати представлені у табл. 2.

Аналізуючи результати даного етапу скринінгових досліджень спіроциклічних оксііндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4H-пірану, представлених під шифрами сполук 76, 77, 78, 80, 81, 84, 85, 86 та 87, необхідно відмітити тен-

денцію антигіпоксичної дії у всіх 10 сполук. Це можна пояснити тим, що досліджувані сполуки є структурними аналогами епіфізарного гормону мелатоніну, для якого характерна антигіпоксична дія, що підтверджено експериментальними даними і інших авторів [12]. Віта-мелатонін проявляє виражену антигіпоксичну активність, що виявляється у вірогідному збільшенні тривалості життя тварин на 109,21% на моделі нормобаричної гіпоксії та 67,62% на моделі гемічної гіпоксії, але поступається за активністю мексидолу (161,06% та 94,29% від-

повідно) — препарату з антигіпоксичною дією.

Серед досліджуваних сполук необхідно відзначити сполуку 76 (антигіпоксанта активність якої складає 93,66% на моделі нормобаричної гіпоксії та 52,95% на моделі гемічної гіпоксії), фармакологічна дія якої дещо поступається препарату порівняння віта-мелатоніну, та сполуку 77 (антигіпоксанта активність якої складає 176,06% на моделі нормобаричної гіпоксії та 100,81% на моделі гемічної гіпоксії), фармакологічна дія якої вірогідно перевищує ефективність віта-мелато-

ніну та дещо перевищує дію мексидолу.

ВИСНОВКИ

Отримані результати дослідження антигіпоксичної активності серед біологічно активних сполук, отриманих на основі спіроциклічних оксііндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4H-пірану, дозволили виявити сполуку, що проявляє виражену фармакологічну активність на двох моделях експериментальної гіпоксії, а саме сполуку під шифром 77, яку доцільно рекомендувати для подальшого поглибленого доклінічного дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Симоненко В., Фисун А., Скляр А., Михайлов А. // *Врач.* — 2001. — №4. — С. 28-31.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Самойленко В.В. *Ишемическая болезнь сердца.* — М.: Миклош, 2006. — 147 с.
4. Сернов Л.Н., Гацура В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии.* — М.: ВЦН БАН, 2000. — 352 с.
5. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. // *Кардиол.* — 1999. — №3. — С. 4-10.
6. Backstrom T., Gojny M., Lockowandt U. // *J. Appl. Physiol.* — 2003. — Vol. 94, №3. — P. 1122-1128.
7. Carlucci F., Tabucchi A., Biagioli B. // *Biomed. Pharmacother.* — 2002. — Vol. 56, №10. — P. 483-489.
8. Edmunds N., Moncada S., Marshall J. // *J. Physiol.* — 2003. — Jan. 15. — P. 564-568.
9. Opie L.N. // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* — 1999. — Vol. 92, №12. — P. 1755-1760.
10. Ricchi A., Cardu G., Lettieri B. // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* — 2001. — Vol. 42, №5. — P. 605-610.
11. Rodrigues C., Mayo J., Sainz R. // *J. Pineal Res.* — 2004. — Vol. 36. — P. 1-9.
12. Wei Y.H., Lee H.C. // *Exp. Boil. Med.* — 2002. — Vol. 227. — P. 671-682.
13. Wu R.S. // *Mar. Pollut. Bull.* — 2002. — Vol. 45. — P. 35-45.
14. Zhu H.F., Dong J.W., Zhu W.Z. et al. // *Life Sci.* — 2003. — Vol. 73, №10. — P. 1275-1287.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 700-36-34.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 05.03.2008 р.