

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором Н.В.Бездітко

УДК 577.121.7:616-055.4:577.24

АНТИГІПОКСИЧНА ТА КАРДІОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ІНОКСАРИЛУ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ ГІПОКСИЧНИХ СТАНІВ ТА АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА

Н.М.Кононенко, Д.В.Гаман, Т.І.Тюпка

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати досліджень нового похідного α -ариламідо- α -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти. Встановлено, що іноксарил має виражені антигіпоксичні властивості при гіпоксії з гіперкапнією та при гемічній гіпоксії, підвищує стійкість серця до гіпоксії та аноксії, захищає серце від адреналінового пошкодження, а також покращує адаптаційні можливості міокарда.

До другої половини ХХ століття склалося уявлення про гіпоксію, як про типовий патологічний процес, що викликається різними фізичними, хімічними та біологічними чинниками та призводить до пошкодження клітин [8]. Головною патогенетичною ланкою при кисневому голодуванні тканин будь-якої природи є дефіцит енергії в клітинах [11]. Причини порушення продукції енергії гіпоксичною клітиною залежать від розладу зовнішнього дихання, кровообігу у легенях, кисеньтранспортувальної функції крові, порушення системного, регіонального кровообігу та мікроциркуляції [14]. Безпосередньою причиною більшості патологічних станів є зниження надходження кисню у мітохондрії, що призводить до пригнічення фосфорилування та викликає прогресуючий дефіцит аденозинтрифосфату (АТФ) — основного джерела енергії клітин [14].

Гіпоксія призводить до порушення головних функцій мембран: бар'єрної, рецепторної, каталітичної [9, 12]. Розуміння фундаментальної ролі гіпоксії в патогенезі більшості патологічних станів обумовило проведення цілеспрямованого пошуку антигіпоксантів [10], тобто речовин, які нормалізують енергетичний баланс у клітинах при гіпоксії та ішемії, стабілізують мітохондріальні мембрани, зменшують пригнічення дегідрогеназ циклу Кребса, запобігають відокремленню окиснення та фосфорилування, збільшують продукцію АТФ на одиницю споживаного дефіциту кисню [1, 2, 3, 13].

У цьому відношенні безперечний інтерес викликає група похідних α -ариламідо- α -(2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти, в якій в результаті скринінгових досліджень виявлена перспективна сполука з вираженою антигіпоксичною дією, умовно названа "Іноксарил".

Метою нашої роботи було вивчення антигіпоксичної, кардіопротекторної, протиішемічної властивостей іноксарилу та встановлення його ефективної дози.

Матеріали та методи

1. Дослідження ефективності іноксарилу при загальній гіпоксії. Гіпоксію з гіперкапнією в гермооб'ємі [6] відтворювали на мишах-самцях масою 18–20 г шляхом розміщення тварин у герметично закупорених камерах об'ємом 200 мл. Реєстрували тривалість життя тварин. Гемічну гіпоксію моделювали на нелінійних щурах-самцях масою 180–200 г шляхом підшкірного введення нітриту натрію в дозі 200 мг/кг. Оцінювали тривалість життя і виживаність тварин [6]. Іноксарил вводили внутрішньоочеревинно в дозі 1/40 ЛД₅₀, яка складала 88 мг/кг за 30 хв до початку експерименту. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин в еквівалентному об'ємі. Як препарат порівняння використовували мексидол (100 мг/кг).

2. Оцінка кардіопротекторної дії іноксарилу при гіпоксії серця. Використовували модель аноксії [4], яка дозволяє оцінювати стан серцевого м'яза в умовах нестачі кисню. Досліди проводили на білих нелінійних мишах-самцях масою 18–20 г та щурах-самцях масою 180–200 г. Аноксію відтворювали шляхом декапітації мишей або здавлюванням трахеї у щурів. Оцінювали час від моменту декапітації або здавлювання трахеї до зникнення ознак електричної активності серця на електрокардіограмі (ЕКГ), тобто тривалість електричної активності серця (ТЕА). Іноксарил вводили внут-

Таблиця 1
Антигіпоксична активність іноксарилу

Препарат	Нормобарична гіпоксія з гіперкапнією	Гемічна гіпоксія	
	тривалість життя, хв	тривалість життя, хв	виживаність, %
Контроль	12,2±0,6	54,0±3,0	0
Іноксарил	17,3±0,5*	212,0±5,3*	50
Мексидол	16,5±0,7*	148,0±4,2*	30

Примітка. * — $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

Таблиця 2
Порівняльне вивчення впливу іноксарилу і АТФ на тривалість електричної активності серця в умовах аноксії

Група	Величина параметра, хв
Контроль	12,3±0,6
Іноксарил	30,7±0,9*
АТФ	40,0±1,5*

Примітка. * — $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

рішньоочередово одноразово за 30 хв до досліду в дозі 88 мг/кг. Як препарат порівняння використовували АТФ (50 мг/кг), який вводили внутрішньоочередово за 30 хв до експерименту. Препарат вибирали, виходячи з його здатності підсилювати стійкість організму до гіпоксії. Контрольні тварини отримували фізіологічний розчин в еквівалентному об'ємі.

3. Вивчення ефективної дози іноксарилу. Використовували описану вище методику аноксії на мишах. Іноксарил вводили одноразово внутрішньоочередово за 30 хв до початку досліду в дозах 30, 40, 50, 60, 70, 88 мг/кг. Оцінювали тривалість електричної активності серця після декапітації. В якості контролю брали тварин, які отримували фізіологічний розчин в еквівалентному об'ємі.

4. Оцінка протішемічної дії іноксарилу. Досліди проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 190-200 г. Некротичний процес (НП) у міокарді викликали внутрішньом'язовим введенням кардіонекрозогенної дози адреналіну (1 мг/кг) [7]. Спостереження проводили через 24 год після ін'єкції. Іноксарил вводили внутрішньоочередово за 30 хв до моделювання НП в дозі 88 мг/кг. ЕКГ реєстрували через 24 год у стандартних відведеннях на 6-канальному електрокардіографі "Біосет-6000" при $mV=10$ мм та швидкості руху стрічки 50 мм/с. На ЕКГ оцінювали положення сегмента ST-T відносно ізолінії в I та II стандартних відведеннях.

На заключному етапі експерименту тваринам з НП перетискували трахею та реєстрували ТЕА серця в умовах аноксії.

Всі отримані результати експерименту піддавали обробці методами параметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Попереднє введення іноксарилу приводить до значного збільшення тривалості життя експериментальних тварин в умовах гіпоксії (табл. 1). Тривалість життя контрольних щурів при гіпоксії з гіперкапнією в гермооб'ємі складала 12,2±0,6 хв; тварин, які отримували іноксарил — 17,3±0,5 хв. Схожа закономірність відмічена при використанні іншого варіанту гіпоксії — гемічної гіпоксії. Так, якщо в контрольній групі тварин тривалість життя складала 54±3 хв, то введення іноксарилу збільшувало цей показник до 212,0±5,3 хв. Таким чином, у більшому ступені захисний ефект іноксарилу виявлявся в умовах гемічної гіпоксії. Він полягав у 4-кратному збільшенні тривалості життя і достовірному підвищенні виживаності експериментальних тварин у порівнянні з контрольними. За виразністю антигіпоксичної дії досліджувана сполука значно перевершувала мексидол. Його введення збільшувало тривалість життя тварин при гіпоксії з гіперкапнією у гермооб'ємі лише на 8% і позитивно не впливало при гемічній гіпоксії.

При дослідженні електричної активності в умовах аноксії встановлено, що у контрольних тварин ТЕА серця складала 12,3±1,9 хв (табл. 2). У групі тварин, які отримували іноксарил, даний показник становив 40,7±0,9 хв, тобто перевищував значення контрольних щурів у 3,3 рази. Використання АТФ у дозі 50 мг/кг приводило до збільшення ТЕА серця щурів до 39,0±2,8 хв відповідно, тобто в 3,2 рази в порівнянні з контролем. Отже, іноксарил проявляє кардіопротекторну дію і за ефективністю не поступається АТФ.

Використання препарату у дозі 88 мг/кг збільшувало тривалість електричної активності серця до 360%, у дозі 70 мг/кг — до 280% у порівнянні з контролем. При використанні менших доз препарату достовірних відмінностей реєстрованого параметра стосовно контролю ми не спостерігали.

У контрольних тварин в умовах адреналінового пошкодження міокарда через 24 год спостерігали значні зміни шлуночкового комплексу. В I відведенні на місці комплексу QRS формувалася патологічний комплекс QS, що свідчило про наявність трансмурального некрозу міокардіальної тканини. Одночасно в усіх тварин відмічалася підвищення сегмента ST та зубця T над ізолінією, який вказує на наявність зони пошкодження міокарда та ішемії по периферії зони пошкодження. У II відведенні в усіх щурів спостерігалася формування патологічного зубця Q, зменшення амплітуди зубця R, дугоподібний підйом сегмента ST над ізолінією. Патологічний зубець Q, як і QS свідчить про розвиток некрозу лівого шлуночка серця. Ці зміни були підтверджені кривою у I відведенні.

Далі ми вимірювали підйом сумарного сегмента, який був визначений як ST-T. Достовірну різницю підвищення ST-T ми спостерігали тільки у I стандартному відведенні у порівнянні з контролем. У контрольній групі тварин підйом складав $0,24 \pm 0,02$ мВ; у групі тварин, які отримували іноксарил, його значення відповідало $0,17 \pm 0,02$ мВ. Таким чином, попереднє введення іноксарилу дозволяє зменшити вираженість ішемічних змін у серці при експериментальному інфаркті міокарда.

Дослідження ТЕА серця у тварин з експериментальним інфарктом міокарда показало наступне. Здавлювання трахеї у щурів контрольної групи через добу після адреналінового пошкодження міокарда приводило до зупинки серця та до зникнення

електричної активності міокарда через $13,5 \pm 0,9$ хв. Схожа процедура була проведена у тварин, які отримували іноксарил, і приводила до зникнення ознак електричної активності міокарда через $39,7 \pm 4,6$ хв, що перевищує показник контрольних тварин у 3 рази. Отримані дані свідчили про позитивний вплив іноксарилу на функцію збудження міокарда у тварин, які перенесли експериментальний інфаркт міокарда.

ВИСНОВКИ

1. Іноксарил має виражені антигіпоксичні властивості при різних видах гіпоксії, а також підвищує стійкість серця до гіпоксії і аноксії.

2. Доведено, що іноксарил захищає серце від ішемічного пошкодження і покращує адаптаційні можливості міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. Каминский Л.С. *Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Применение статистики в научной и практической работе врача.* — 2-е изд. — М.: Медицина, 1964. — С. 251.
2. Копцов С.В., Вахрушев А.Е., Павлов Ю.В. // *Новые Санкт-Петербургские врачеб. ведомости.* — 2002. — №2. — С. 54-56.
3. Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю. // *ФАРМиндекс: ПРАКТИК.* — 2002. — Вып. 3. — С. 102-122.
4. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д.Лукияновой.* — М., 1990. — С. 20.
5. Оковитый С.В., Смирнов А.В. // *Эксперимент. и клин. фармакол.* — 2001. — Т. 64, №3. — С. 76-80.
6. Сернов А.Н., Гацура В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии.* — М.: Медицина, 2000. — С. 308-328.
7. Хара М.Р., Сатурська Г.С. // *Патол.* — 2008. — Т. 5, №2. — С. 106.
8. Khazanov V.A., Kiseliyova A.A., Vailiev K.Y., Chernyschova G.A. // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2008. — Vol. 146, №2. — P. 218-222.
9. Khayat R., Patt B., Hayes D. // *Heart Fail Rev.* — 2009. — Vol. 14, №3. — P. 21-30.
10. Pavlov O.O. // *Klin. Khir.* — 2008. — №9. — P. 57-59.
11. Stalney W.C., Chandier M.P. // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 7. — P. 115-130.
12. Ucar Z.Z., Taymaz Z., Erbaycu A.E. et al. // *South. Med. J.* — 2009. — Vol. 102, №7. — P. 693-700.
13. Wang X.H., Cavell B.E., Syed Alwi S.S., Packham G. // *Biochem. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 78, №3. — P. 261-272.
14. Wollt A.A., Rotmensch H.H., Stanley W.C., Ferran R. // *Heart Failure Rev.* — 2002. — Vol. 7. — P. 187-203.

УДК 577.121.7:616-055.4:577.24

АНТИГИПОКСИЧЕСКОЕ И КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНОКСАРИЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И АДРЕНАЛИНОВОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА

Н.Н.Кононенко, Д.В.Гаман, Т.И.Тюпка

Представлены результаты тестирования одного из новых производных α -ариламида- α -(2-оксоиндолинидилден-3)-уксусной кислоты. Установлено, что иноксарил имеет выраженные антигипоксические свойства при гипоксии с гиперкапнией и гемической гипоксией, повышает стойкость сердца к гипоксии и аноксии, защищает сердце от адреналинового повреждения, а также улучшает адаптационные возможности миокарда.

UDC 577.121.7:616-055.4:577.24

ANTIHYPOXIC AND CARDIOPROTECTIVE ACTION OF INOXARILE IN DIFFERENT TYPES OF HYPOXIC STATES AND ADRENALIN DAMAGE OF THE MYOCARDIUM

N.N.Kononenko, D.V.Gaman, T.I.Tyupka

The research results of a new α -arylamido- α -(2-oxoindolylidene-3)-acid derivative is presented in the article. Inoxarile has been found to possess the expressed antihypoxic properties in hypoxia with hypercapnia and hemic hypoxia, promotes heart resistance to hypoxia and anoxia, protects the heart from adrenalin damage, as well as improves the adaptation capacity of the myocardium.