

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ 3-ОКСИ-6-МЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНИЯ ФУМАРАТА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

Красненкова Т.П.¹, Луговский А.П.², Петров П.Т.¹, Курман П.В.¹,
Евсеенко А.С.¹, Кувшинова Н.А.¹, Луговский А.А.², Шабуня П.С.¹, Фатыхова С.А.¹

¹ ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», Минск, Беларусь

² НИИ «Прикладных физических проблем Белорусского Государственного Университета», Минск, Беларусь

Введение. Инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) являются основными причинами смертности в мире. Одним из признанных универсальных механизмов повреждения ткани сердца/головного мозга при ишемии/реперфузии (реоксигенации) является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), гиперпродукция агрессивных свободных радикалов (гидроксил-радикал, супероксидный анион-радикал, монооксид азота и продукт их взаимодействия — пероксинитрит) и вызванное этим окисление биологических молекул. Последнее в свою очередь приводит к деградации фосфолипидных мембран, активации локального воспаления, повреждению клеток, системы эндогенной антиоксидантной защиты, ослаблению трофической и регенеративной функции ткани. Поэтому интенсификация утилизации глюкозы, ослабление интенсивности свободнорадикального окисления и ПОЛ, других проявлений ишемически-реперфузионного повреждения ткани также являются целями протекции [1, 2].

Использование эмоксипина при острой ишемии, остром коронарном синдроме, в условиях риска развития гипоксических состояний показало свою эффективность. 3-Окси-6-метил-2-этилпиридин сукцинат (Мексидол) был создан на основе эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты, что обеспечило расширение терапевтических возможностей препарата [3]. При ишемическом инсульте в клинической практике применение мексидола достоверно улучшает клинические исходы [4]. Действие Мексидола заключается в антиоксидантном и мембранопротекторном эффектах, которые обеспечиваются ингибированием свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран и модулированием синтеза простагландинов, повышением активности антиоксидантных ферментов организма, повышением содержания полярных фракций липидов и снижением соотношения холестерина/фосфолипиды, модулированием активности ферментов и рецепторных комплексов мембран клеток мозга и крови (эритроцитов и тромбоцитов), а также активацией энергосинтезирующих функций митохондрий. Эффективность 3-окси-6-метил-2-этилпиридиния сукцината, продемонстрированная в клинике, определяет поиск новых средств кардиопротекции, изготовленных на основе солей этилпиридина.

Цель работы состояла в исследовании фармакологической эффективности нового соединения 3-окси-6-метил-2-этилпиридиния фумарата (ЭПФ) в экспериментальной модели хронической ишемии.

Материалы и методы. Солевая форма этилпиридина с фумаровой кислотой синтезирована по двум карбоксильным группам ($pK_2=4,38$) при смешивании растворов исходных веществ 3-окси-6-метил-2-этилпиридиния и фумаровой кислоты 2: 1,0606 в 50% водном изопропиловом спирте.

Экспериментальная модель хронической ишемии (ХИ) была вызвана у крыс линии Вистар ($n=20$) внутрибрюшинным введением раствора дофамина в нарастающей дозе от 30 до 50 мг/кг в течение 7 суток [5]. В условиях такой модели у животных наблюдалось возрастание амплитуды зубца *S* более, чем на 100%, возрастанием амплитуды зубца *T* на 50%, уширением интервала *QRST* на 20%, зарегистрировано достоверное снижение

фракции выброса левого желудочка миокарда. После регистрации указанных изменений на 8-ые сутки животным групп 1, 2, 3 начинали вводить интрагастрально раствор ЭПФ в дозах 50, 100, 250 мг/кг, крысам группы 4 – раствор крахмала в эквивалентном объеме на протяжении 30 суток.

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием одновариантного анализа ANOVA.

Результаты работы.

После интрагастрального введения этилпиридина fumarата в исследуемом диапазоне доз 50, 100, 250 мг/кг наблюдается достоверное снижение амплитуды зубца *S* до уровня исходных значений, в группе 4 (плацебо) сохраняется характерная для ишемии высокая амплитуда зубца *S*. При введении ЭПФ в дозе 50 мг/кг амплитуда зубца *T* статистически значимо снижается после воздействия дофамина, однако значение данного показателя превышает исходное значение. При введении ЭПФ в дозах 100 и 250 мг/кг амплитуда зубца *T* достигает исходных значений и достоверно отличается от показаний, регистрируемых в группе 4 (плацебо) (рис 1). Ширина интервала *QRST* уменьшается у крыс групп 2 (100 мг/кг) и 3 (250 мг/кг) до исходных значений, в группе 1 (50 мг/кг) значение данного показателя не достигает исходных значений. Частота сердечных сокращений восстанавливается до исходных значений только в группе 3 (250 мг/кг) (рис.2). У крыс групп 1, 2, 4 сохраняется брадикардия.

Выживаемость животных во всех группах была 100% на протяжении всего срока наблюдения.

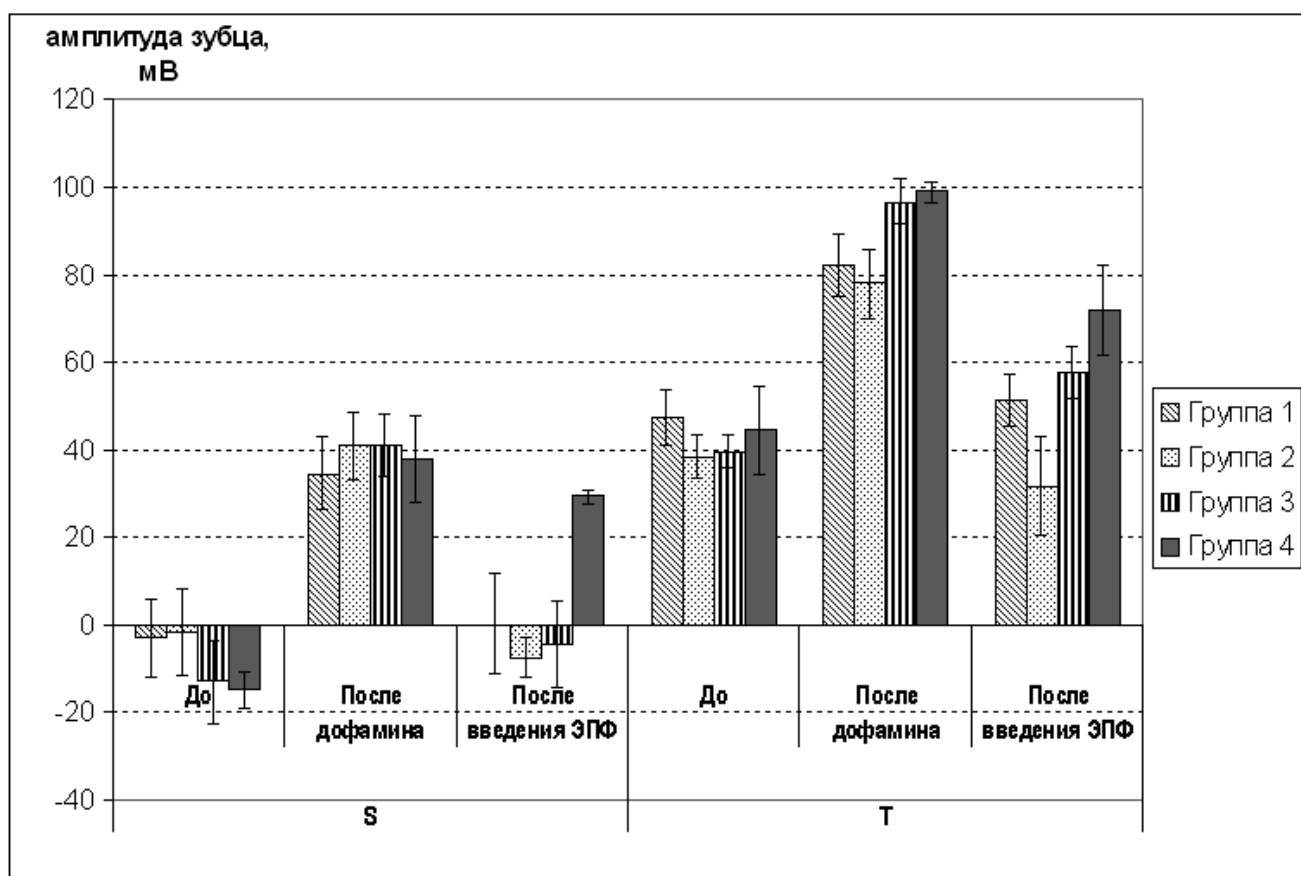


Рисунок 1 - Изменение амплитуды зубцов S, T при интрагастральном введении раствора соединения ЭПФ в дозах 50, 100, 250 мг/кг в группах 1, 2, 3 соответственно и в группе 4 (плацебо) на фоне хронической ишемии миокарда, индуцированной внутрибрюшинным введением дофамина.

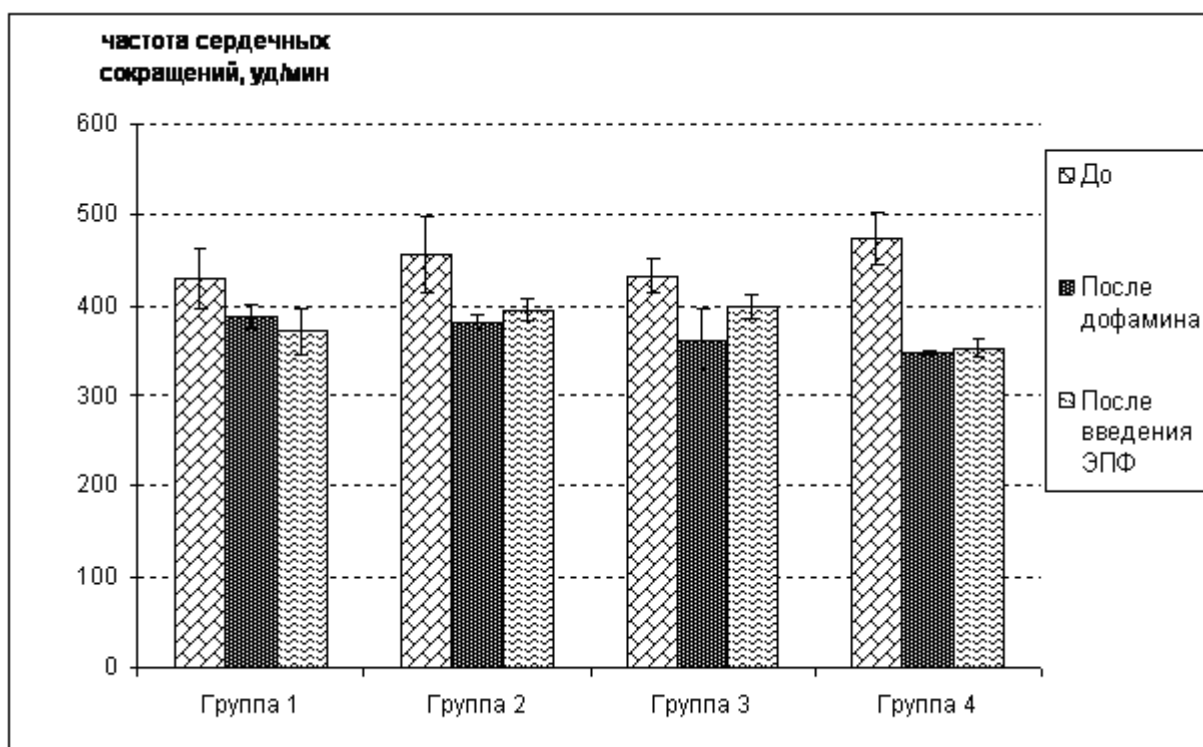


Рисунок 2 - Изменение частоты сердечных сокращений при интрагастральном введении раствора соединения ЭПФ в дозах 50, 100, 250 мг/кг в группах 1, 2, 3 соответственно и в группе 4 (плацебо) на фоне хронической ишемии миокарда, индуцированной внутрибрюшинным введением дофамина.

Заклучение. Новое соединение 3-окси-6-метил-2-этилпиперидиния фумарат при интрагастральном введении крысам в дозах 100 и 250 мг/кг в экспериментальной модели хронической ишемии способствует восстановлению амплитудных и временных ЭКГ-показателей до уровня нормы, снижая проявления ишемии; а также нормализует частоту сердечных сокращений при введении ЭПФ в .250 мг/кг.

Литература

1. Thom T., Haase N., Rosamond W. Heart Disease and Stroke Statistics // Circulation.- 2006. - V.113. - P. 135-151.
2. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – Т. 40, №7. - С.48-61.
3. Смирнов Л.Д., Воронина Т. А. Соли 2-этил-6-метил-3-оксипиридина с органическими карбоновыми кислотами, обладающие анксиолитической, антидепрессивной, противогипоксической, антиамнестической и антиоксидантной активностью, и способ их получения // Патент 2284993 от 14.06.2002 - Патентообладатель Смирнов Л.Д., Воронина Т.А.
4. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Антиишемические препараты метаболического действия // Consilium Medicum. – 2002. – Т.4, №11. - С.572-575.
5. Кардаш О.Ф., Красненкова Т.П., Надина Н.Г., Юдина О.А., Жердецкая Н.А., Солодкая О.И., Колядко М.Г., Тихонова Н.Г., Булгак А.Г. Модель повреждения миокарда, индуцированная хроническим введением дофамина // Мат. Межд. научно-практической конф. «Экспериментальная и клиническая фармакология», 29-30 сентября, 2011., г. Минск – 2011. - С.76-80.

The Cardioprotective Effect Of The New Compound 2-Ethyl-6-Methylhydroxypyridine Fumarate At The Experimental Model Of The Chronic Myocardial Ishaemia

Krasnenkova T.P¹., Lugovskiy P.V²., Petrov P.T. ¹, Kurman P.V¹., Evseenko A.S¹., Kuvshinova N.A¹., Lugovskiy A.A² Shabunya P.S¹., Fatyhova S.A¹.

1 The Institute of bioorganic chemistry of NAS of Belarus,

2 The Institute of applied physics problems of Byelorussian State University

The new medicines for a therapy of the ischemic heart disease actually are searched at the present time. The myocardial damage is substantially caused by free radical oxidation of heart cells. Antioxidants are perspective area for therapy of the ischemic heart disease. The objective of this investigation was studying the cardioprotective effect of the new compound 2-ethyl-6-methylhydroxypyridine fumarate (EPF). The chronic myocardial ischemia was induced by the intraperitoneal introduction of dophamine at the doses from 30 to 50 mg/kg (7 days) into Wistar rats. After development of chronic ischemia the compound EPF was introduced per os at the doses 50, 100, 250 mg/kg. It was observed, that compound EPF at the doses 100, 250 mg/kg is resulted to a restoration of ECG indexes (amplitude of the S, T waves, length of period QRST) to reference values. The heart rate is restored to the reference value at dose of 250 mg/kg. The survival rate of rats was 100% in the experimental groups. .