

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМБИНАЦИЙ

Жукова И.А., Алексеенко О.В., Чукарина Т.В., Шилов В.В.

ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», 220141. г. Минск, ул. Академика
Купревича, 2, e-mail: farmacia@it.org.by

Исследовались антигипоксические эффекты ранолазина, глицина, янтарной кислоты и их комбинаций. В связи с тем, что антигипоксические свойства ранолазина изучены и описаны в литературе [1], он использовали в качестве препарата сравнения. Эффекты комбинаций исследовали с целью выявления синергизма в совместном действии субстанций. Вместе с тем глицин и янтарную кислоту включили в исследование с целью дополнительной метаболической терапии, которая необходима для восстановления нарушенных биохимических процессов и сопряженных с ними повреждений миокарда и в последнее время занимает заметное место в лечении больных с заболеваниями сердца, прежде всего с ИБС.

Материалы и методы. Эксперименты по изучению антигипоксических свойств проводили на модели индуцированной гипоксии миокарда предсердия. В экспериментах использовали 30 крыс-самок SHR весом 340-360 г в возрасте 5-ти месяцев, которым в течение 30 дней перорально вводили глицин, янтарную кислоту в дозах 30 мг/кг, и их комбинацию в соотношении 1:1 (доза 15 мг/кг для каждого). Ранолазин в дозе 25 мг/кг; а также комбинации: ранолазина с глицином в соотношении 1:1 (доза 25 мг/кг для каждого) и ранолазина с глицином и янтарной кислотой в соотношении 1:1:1 (доза 25 мг/кг для каждого). Растворы готовили на 1% крахмальном геле. У наркотизированных животных производили вскрытие грудной клетки, на работающем сердце иссекали ушко правого предсердия с частичным захватом предсердия. Далее его перемещали в камеру с карбогелизированным раствором Кребса-Хенселейта с постоянной температурой 37⁰С и растягивали при нагрузке 30 мН. Ушко предсердия сокращалось в течение 20-30 мин, после чего отключалась подача кислорода на 30 мин и создавались условия гипоксии. По истечению получаса возобновлялась подача кислорода, и скоростно-силовые параметры регистрировали еще в течение 15-20 минут. Измерения производили на приборе Biopac Systems MP 150.

Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли с помощью параметрических методов для малых выборок и проводили оценку различий. Для оценки достоверности наблюдаемых изменений использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты. На модели индуцированной гипоксии миокарда выявлены антигипоксические эффекты ранолазина в дозе 25 мг/кг, глицина в дозе 30 мг/кг, янтарной кислоты в дозе 30 мг/кг и их комбинаций в равных дозах, которые проявлялись в увеличении силы и скорости сокращения миокарда, в увеличении скорости расслабления миокарда после окисления.

В результате анализа полученных данных выявлен антигипоксический эффект при введении ранолазина в дозе 25 мг/кг. В равнении с группой контроля отмечалось увеличение показателей силы и скорости сокращения и скорости расслабления миокарда на 77%, 90% и 87%. Наблюдался менее выраженный антигипоксический эффект при введении ранолазина в комбинации с глицином в равных дозах. Эффект проявлялся в увеличении сократительной способности миокарда при реоксигенации. Так отмечалась тенденция к увеличению скорости сокращения на 79% и расслабления миокарда на 74% после индуцированной гипоксии и приближению ее к фоновому уровню. Исследуемая комбинация, вероятно, способствовала стимуляции процессов репарации в сердечной мышце после действия повреждающих факторов.

В результате исследования действия комбинации ранолазина с глицином и янтарной кислотой в соотношении 1:1:1, антигипоксические свойства не были выявлены. Отмечалось лишь незначительное увеличение силы и скорости сокращения миокарда и скорости его расслабления после гипоксии. При этом исследуемые показатели не отличались от таковых в контрольной группе.

Вероятно в данной комбинации доз составляющие не проявили синергизм в своем совместном действии.

Как показали дальнейшие экспериментальные исследования эффекты глицина и янтарной кислоты в дозах 30 мг/кг и их комбинации в равных дозах превышали эффекты антиангинального препарата - ранолазина в 1,5 раза. Так, глицин в исследуемой дозе значительно приводил к восстановлению силы и скорости сокращения миокарда после гипоксии и даже превосходил значение фонового уровня на 29% и 17% соответственно ($p < 0,05$). Также способствовал восстановлению скорости расслабления миокарда на 23% ($p < 0,05$) после гипоксии.

Янтарная кислота в дозе 30 мг/кг так же как и глицин приводила к увеличению силы и скорости сокращения сердечной мышцы и способствовала восстановлению скорости расслабления миокарда после гипоксии. Полученные результаты превосходили данные показатели в контрольной группе и превзошли фоновый уровень на 39%, 19% и 18% ($p < 0,05$).

Наиболее выраженный антигипоксический эффект проявился при действии комбинации глицина с янтарной кислотой в равных дозах (по 15 мг/кг), возможно в связи с тем, что протекторные и метаболические эффекты глицина и янтарной кислоты в комбинации взаимопотенцируются. Полученные данные значительно превзошли показатели фонового уровня. После введения комбинации достоверно увеличилась сила и скорость сокращения миокарда на 36% ($p < 0,05$) и 23% ($p < 0,05$) соответственно, а также скорость расслабления миокарда после гипоксии на 25 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Исследуемые аминокислоты их комбинация активно стимулируют процессы репарации в сердечной мышце и способствует нормализации функций миокарда у животных [2, 3].

Заключение. Таким образом, выявлены антигипоксические эффекты ранолазина в дозе 25 мг/кг, глицина в дозе 30 мг/кг, янтарной кислоты в дозе 30 мг/кг и их комбинаций (соотношение 1:1) в экспериментальных исследованиях, проведенных на изолированных препаратах миокарда крыс. Установлено, что янтарная кислота и ее комбинация с глицином при профилактическом введении в течении семи дней способны увеличивать силу изометрического сокращения сердечной мышцы после моделирования гипоксии *ex vivo*, в отличие от антиангинального препарата ранолазина и плацебо.

Литература:

1. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial / B.R. Chaitman [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291, № 3. – P. 309-316.
2. Glycine attenuates myocardial ischemia – reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis in rats / X. Zhong [et al.] // JBR. – 2012. – V. 26. - P. 1-9.
3. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury / M. Sakamoto [et al.] // Surg Today. – 1998. V. 28(5). P. 522-528.

THE STUDY OF ANTIHYPOXIC ACTION OF CERTAIN PHARMACEUTICAL COMBINATIONS

Zhukova I.A., Alekseenko O.V., Chukarina T.V., Shilov V.V.

PSI «Institute of Bioorganic Chemistry of the NAS of Belarus», Kuprevich str, 2, 220141, Minsk, Republic of Belarus, E-mail: farmacia@it.org.by

Antihypoxic effects of ranolazin, glycine, succinic acid and their combinations have been detected in the model of induced myocardial hypoxia. Effects led to increase the force and the speed of myocardial contraction, to increase the speed of myocardial relaxation after oxidation.