

УДК 616–005.4: 615.217.34:547.756

Н. А. ЦУБАНОВА

*Національний фармацевтичний університет***ДОСЛІДЖЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІНДОЛУ**

Встановлено, що спіроциклічне похідне оксіндолу у дозі 5 мг/кг на моделі гострого ізадринового міокардиту у щурів виявляє потужну кардіопротекторну дію на рівні препарату порівняння мексидолу в дозі 100 мг/кг, що верифіковано за зниженням вагового коефіцієнту серця та зменшенням вмісту специфічного ензиму цитолізу кардіоміоцитів АсАТ у 1,5 рази.

Виявлено що досліджувана сполука чинить виражену антиоксидантну дію: зменшує рівень МДА, ДК, каталази, нормалізує пул відновленого глутатіону.

Ключові слова: спіроциклічне похідне оксіндолу; експериментальний міокардит; кардіопротекторна дія

ВСТУП

За прогнозами ВООЗ захворювання серцево-судинної системи у XXI столітті залишатимуться основною причиною смертності населення. Саме тому рання діагностика та раціональна терапія патогенетичного спрямування дозволять не тільки подовжити тривалість життя, але й в окремих випадках досягти стабільної нормалізації та сприяти усуненню патології [1,9].

За сучасними уявленнями провідною ланкою патогенезу багатьох захворювань внутрішніх органів виступає некерована активація процесу вільнорадикального окиснення (ВРО), що виникає як наслідок гіпоксії кардіоміоцитів. Формується неспецифічна реакція, яка носить назву «окисний стрес», вільнорадикальна патологія або синдром пероксидації [1,6]. Наслідком цієї реакції є зростання рівня радикальних інтермедіатів кисню, а також продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), під впливом яких відбувається деградація макромолекулярних компонентів клітини і втрата функціональної дієспроможності органу у цілому. Зазначені молекулярні механізми лежать в основі розвитку більшості відомих патологій серцево-судинної системи [6,8,10,11,12].

До числа антиоксидантів синтетичного походження, які найчастіше застосовуються у кардіології, належить похідне емоксипіну — мексидол [2], кардіопротекторна дія якого реалізується завдяки його антирадикальним властивостям, що зумовлює гальмування ВРО і збереження пулу природних компонентів антиоксидантної системи (АОС) [2, 5].

Пошук та створення нових кардіопротекторів з антигіпоксичною та антиоксидантною дією є актуальним питанням сучасної медицини та фармації. Перспективно у цьому аспекті можна вважати нову сполуку 4,3'-спіро [(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано [3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол], (у подальшому сполука 77, синтезована у НФаУ канд. фарм. наук Редькіним Р.Г. та проф. Шемчуком Л.А.), яка виявила значну антигіпоксичну активність у попередніх дослідженнях [7].

Мета дослідження — вивчення антиоксидантної та антицитолітичної активності спіроциклічного похідного оксіндолу на тлі гострого ізадринового міокардиту у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ізадриновий міокардит викликали у білих безпородних щурів-самців масою 190–240 г внутрішньом'язовим введенням розчину ізадрину в дозі 60 мг/кг протягом 4-х діб [3]. Ізадрин викликає підвищення інтенсивності роботи серця і потреби міокарда у кисні, що призводить до гіпоксії та ішемії серцевого м'язу. Розвивається активація лізосомальних ферментів та аутоліз кардіоміоцитів, спостерігається типова запальна реакція з перевагою проліферативних процесів.

Сполуку 77 у дозі 5 мг/кг, що чинить найбільший антигіпоксичний ефект [7], вводили щодня у шлунок у лікувально-профілактичному режимі протягом 6 діб (4 доби на тлі введення ізадрину та 2 доби після моделювання міокардиту). Препарат порівняння мексидол виробництва ВАТ «Мирфарм», Росія, вводили щурам-самцям у дозі 100 мг/кг за аналогічною схемою. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість води.

Таблиця 1

**ВПЛИВ СПРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІДОЛУ ТА МЕКСИДОЛУ
НА МАСОВИЙ КОЕФІЦІЄНТ СЕРЦЯ ТА ЇХ АНТИЦИТОЛІТИЧНА ДІЯ
ПРИ ГОСТРОМУ ІЗАДРИНОВОМУ МІОКАРДИТІ У ЩУРІВ, (n=8)**

Показник	Умови експерименту			
	інтактний контроль	контрольна патологія	сполука 77, 5 мг/кг	мексидол, 100 мг/кг
Масовий коефіцієнт серця, %	0,23±0,01	0,48±0,01*	0,35±0,01* [#]	0,33±0,01* [#]
Сироватка крові				
АсАТ, ммоль/ч. л	0,53±0,02	0,97±0,03*	0,66±0,02***	0,60±0,02*** [#]
Гомогенат міокарда				
АсАТ, ммоль/ч. г	1,31±0,05	2,50±0,06*	1,63±0,03* [#]	1,60±0,04* [#]

Примітки:

достовірні відмінності з показниками групи інтактного контролю * — p<0,001; ** — p<0,01; *** — p<0,05;

достовірні відмінності з показниками контрольної патології [#] — p<0,001.

Таблиця 2

**ВПЛИВ СПРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСІДОЛУ ТА МЕКСИДОЛУ НА ПОКАЗНИКИ
СИСТЕМИ ПОЛ - АОС ПРИ ГОСТРОМУ ІЗАДРИНОВОМУ МІОКАРДИТІ У ЩУРІВ, (n=8)**

Показник	Умови експерименту			
	інтактний контроль	контрольна патологія	сполука 77, 5 мг/кг	мексидол, 100 мг/кг
Гомогенат міокарда				
МДА, мкмоль/г	78,5±2,48	170±3,73*	120±2,81* [#] [§]	138±2,33* [#]
ДК, мкмоль/г	6,69±0,34	12,6±0,56*	8,68±0,31***	9,72±0,35* [#] [§]
ВГ, умов. од.	58,0±2,77	28,0±1,81*	45,0±1,75*** [§]	36,4±2,52* [#] [§]
Каталаза, мккат/г	0,26±0,02	0,55±0,03*	0,39±0,02*** [§]	0,45±0,02* [#] [§]
Сироватка крові				
МДА, мкмоль/л	1,20±0,04	4,99±0,23*	2,45±0,14* [#] [§]	3,47±0,19* [#] [§]
ДК, мкмоль/л	0,051±0,003	0,133±0,005*	0,066±0,003*** [§]	0,087±0,003* [#] [§]
ВГ, умов. од.	31,4±1,36	14,9±0,90*	26,9±0,84*** [§]	21,9±0,86* [#] [§]

Примітки:

достовірні відмінності з показниками групи інтактного контролю * — p<0,001; ** — p<0,01; *** — p<0,05;

достовірні відмінності з показниками контрольної патології [#] — p<0,001; [#] — p<0,01; [#] — p<0,05;достовірні відмінності з мексидолом [§] — p<0,01.

Кардіотоксичну дію ізадрину оцінювали за інтенсифікацією цитолітичних процесів, маркером яких є рівень ензиму аспаратаміно-трансферази (АсАТ), та за масовим коефіцієнтом серця (МКС). Зрушення рівноваги у системі ПОЛ-АОС вивчали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) [4] та дієнових кон'югатів (ДК) [4], активністю каталази [4] і рівнем відновленого глутатіону (ВГ) [4] у гомогенаті міокарда та сироватці крові.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0. з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Патологія міокарда, змодельована внутрішньом'язовим введенням ізадрину, характеризується масивною активацією ексудативних та проліферативних процесів у серцевому м'язі (табл. 1). Показник МКС у групі контрольної

патології у 2,1 рази більше, ніж у групі тварин інтактного контролю, що свідчить про значну гіпертрофію міокарда. Деструкція кардіоміоцитів верифікована за збільшенням специфічного маркера цитолізу АсАТ у сироватці крові у 1,8 рази, у гомогенаті міокарда — в 1,9 рази (табл. 1). Також на тлі модельної патології зареєстрована значна активація процесів ПОЛ: рівень МДА підвищений у сироватці крові в 4,2 рази, у гомогенаті міокарда — в 2,2 рази, рівень ДК зріс у 2,6 та 1,9 рази відповідно, каталаза збільшилась у 2,1 рази у сироватці крові.

У той же час відбувається пригнічення антиоксидантної системи організму, про що свідчить зниження рівня ВГ у 2,1 рази (табл. 2). Зсув рівноваги у системі ПОЛ-АОС у бік активації процесів окиснення та значне виснаження запасів ВГ свідчать про наявність потужного оксидативного стресу.

Сполука 77 достовірно зменшує процеси цитолізу та проліферації в міокарді (МКС ста-

новить $0,35 \pm 0,01\%$ проти $0,48 \pm 0,01\%$ у групі контрольної патології, рівень АсАТ знижується у 1,5 рази). Антицитолітична активність досліджуваної сполуки на рівні препарату порівняння мексидолу, ймовірно, зумовлена її мембранопротекторною активністю (табл. 1) та встановленою раніше антигіпоксантаною дією.

Сполука 77 виявляє потужний антиоксидантний ефект за двома напрямками:

— пригнічення активності процесів ПОЛ, про що свідчить зменшення рівня МДА, ДК та каталази в середньому в 1,4-2 рази;

— відновлення функції антиоксидантної системи, що характеризується зростанням рівня ВГ (табл. 2).

Необхідно відзначити, що якщо за антицитолітичною дією та здатністю зменшувати проліферативні процеси сполука 77 знаходиться на рівні мексидолу (табл. 1), то за антиоксидантною дією вона достовірно перевищує ефективність останнього (табл. 2).

Таким чином, на моделі гострого ізадринного міокардиту сполука 77 значно знижує активність процесів цитолізу та гіпертрофію міокарда, виявляє виражений антиоксидантний ефект: знижує інтенсифікацію процесів ПОЛ, нормалізує активність системи АОС.

ВИСНОВКИ

Встановлено виражений кардіопротекторний ефект оригінального спіроциклічного похідного оксіндолу. У механізмі захисної дії нової сполуки на клітини міокарда спостерігається значна антицитолітична активність та потужна антиоксидантна дія, причому остання перевищує дію препарату порівняння мексидолу.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Березин А.Е. Клиническое и прогностическое значение биологических маркеров в стратификации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. — 2010. — №6 (80) — С. 79–85.
2. Воронина Т.М. Мексидол. Основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия / Т.М. Воронина // Мед. вестник. — 2009. — №6 (475). — С. 2–3.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х т. — Мн: Беларусь, 2002. — 463 с.
4. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2009. — С. Л1575–1576.
5. Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с.
6. Цубанова Н.А. Скринінгові дослідження антигіпоксичної дії спіроциклічних 2-оксіндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4-пірану / Н.А. Цубанова // Клінічна фармація. — 2009. — Т.13, №2. — С.62–64.
7. Backstrom T. Cardiac outflow of amino acids and purines during myocardial ischemia and reperfusion / T. Backstrom, M. Gojny, U. Lockowandt // J. Appl. Physiol. — 2003. — Vol. 94, №3. — P. 1122–1128.
8. Carlucci F. Cardiac surgery: myocardial energy balance, antioxidant status and endothelial function after ischemia-reperfusion / F. Carlucci, A. Tabucchi, B. Biagioli // Biomed. Pharmacother. — 2002. — Vol. 56, №10. — 4883–4891.
9. Ricchi A. Bimolecular and biochemical response of myocardial cell to ischemia and reperfusion in the course of heart surgery / A. Ricchi, G. Cardu, B. Lettieri // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). — 2001. — Vol. 42, №5. — P. 605–610.
10. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease molecular basis and practical consideration // Circulation. — 2006. — 113 (19). — P. 2335–2362.
11. Zhu H.F. ATP-dependent potassium channels involved in the cardiac protection induced by intermittent hypoxia against ischemia/reperfusion injury / H.F. Zhu, J.W. Dong, W.Z. Zhu // Life Sci. — 2003. — Vol. 73, №10. — P. 1275–1287.

УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756

Н.А. Цубанова

**ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ
СПИРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИНДОЛА**

Установлено, что спироциклическое производное оксиндола в дозе 5 мг/кг на модели острого изадринового миокардита у крыс проявляет выраженный кардиопротекторный эффект на уровне препарата сравнения мексидола в дозе 100 мг/кг, это установлено по снижению весового коэффициента сердца и уменьшению активности специфического энзима цитолиза кардиомиоцитов АсАТ.

Установлено, что изучаемое соединение имеет выраженный антиоксидантный эффект: уменьшает уровень МДА, ДК, каталазы и нормализует пул восстановленного глутатиона.

Ключевые слова: спироциклическое производное оксиндола; экспериментальный миокардит; кардиопротекторное действие

UDC 616-005.4: 615.217.34:547.756

N.A. Tsubanova

STUDY OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF SPIROCYCLIC OXINDOLIC DERIVATIVE

It has been established that the spirocyclic oxindolic derivative in dose 5 mg/kg on the model of acute izadrinic myocarditis in rats has expressed cardioprotective effect on the level preparation mexidolum in dose 100 mg/kg, what has been established on decrease of weight coefficient of heart and reduction of activity of the specific enzyme of cytolysis of cardiomyocytes AsAT.

It has been discovered that the tested substance has expressed antioxidant activity: reduces level of MDA, DC, catalase and normalizes level of RG.

Key words: spirocyclic oxindolic derivative; experimental myocarditis; cardioprotective action

Адреса для листування:
61002, м. Харків, пл. Повстання, 17.
ІПКСФ НФаУ
Тел. (050) 538-14-45
e-mail: tsubanova@rambler.ru

Надійшла до редакції:
01.10.2011 р.