

УДК 616.12-008.313:615.22

Ю. А. Макарова, Л. А. Белова, В. П. Балашов, В. О. Слесарев

ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЧЕТВЕРТИЧНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ β -БЛОКАТОРОВ

Аннотация. Противоишемическая активность двух четвертичных производных атенолола ЛХТ-2-05 и ЛХТ-K539 изучалась в эквитоксичных дозах (1 % от LD₅₀, установленных для мышей при внутрибрюшинном введении). Противоишемическую активность соединений оценивали на трех моделях: адреналиновых микронекрозов миокарда у мышей, острых окклюзионных аритмий у кошек и определения зон некроза и ишемии у крыс с инфарктом миокарда. Показано, что соединения обладают кардиопротекторными свойствами, а по ряду показателей превосходят своего структурного предшественника. Наибольшей противоишемической и противояритмической активностью на модели ранних окклюзионных аритмий и катехоламиновых некрозов миокарда обладало соединение ЛХТ-2-05.

Ключевые слова: острая ишемия миокарда, противоишемическая активность, бета-адреноблокаторы.

Abstract. The anti-ischemic activity of two atenolol quarter derivatives LXT-2-05 and LXT-K539 has been studied in equitoxical doses as 1 % of LD₅₀ specified for mice at intra-abdominal injections. The activity of the compositions has been estimated by 3 models: myocardium adrenal micronecrosis in mice, acute occlusive arrhythmia in cats, and by the model of estimating necrosis zones and ischemia in rats with myocardial infarct. The compositions are shown to possess cardio-protective properties, and by a number of indices exceed their structural predecessor. The compositions LXT-2-05 are found to possess a higher anti-ischemic and anti-arrhythmic activity in the model of early occlusive arrhythmia and catecholamin myocardium necrosis.

Key words: acute myocardium ischemia, anti-ischemic activity, beta-adrenergic blockers.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания, и в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), продолжают оставаться ведущей причиной смертности в развитых странах. Несмотря на значительные успехи при решении вопросов прогноза, терапии и профилактики, смертность от данной патологии растет. Среди различных форм ИБС наибольшим риском смерти характеризуется инфаркт миокарда (ИМ). Внезапная сердечная смерть у этих больных обычно является результатом фибрилляции желудочков, блокады проводимости или асистолии [1].

Во многом решение обозначенной проблемы зависит от эффективного и своевременного лечения. Считается, что уменьшения частоты фибрилляции желудочков можно достигнуть при более широком использовании β -блокаторов [2]. Их эффективность основана на оптимизации коронарного кровотока и биомеханики сердца, противоаритмическом действии, понижении риска внезапной смерти [3]. Данное обстоятельство продолжает вызывать интерес фармакологов и клиницистов к проблеме поиска наиболее эффективных препаратов с кардиопротекторными свойствами. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение кардиопротекторных свойств четвертичных производных β -адреноблокатора атенолола ЛХТ-K539 и ЛХТ-2-05.

1. Материал и методы исследования

Противоишемическую активность четвертичных производных атенолола (ЛХТ-К539 и ЛХТ-2-05), различающихся между собой анионной частью молекулы, изучали в эквитоксичных дозах (1 % от LD₅₀, установленных для мышей при внутрибрюшинном введении) на трех моделях повреждения сердца. Катехоламиновые микронекрозы миокарда вызывали внутривенным введением 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида в дозе 16 мг/кг белым мышам массой 18–20 г, предварительно сенсibilизированным интратрахеальным введением 0,1 мл фторотана [4]. Ведущим критерием эффективности на данной модели являлась летальность животных. Другими маркерами повреждения служили частота возникновения эктопических нарушений ритма и развитие нарушений проводимости. При окклюзии (в течение 30 мин) нисходящей ветви левой коронарной артерии у кошек [5] оценивали влияние изучаемых соединений на частоту возникновения эктопических аритмий (желудочковая экстрасистолия и желудочковая тахикардия) и фибрилляции желудочков, которые рассматриваются нами как косвенные маркеры тяжести ишемического поражения миокарда. При экспериментальном инфаркте миокарда у крыс (через 4 ч) определяли размеры зон ишемии и некроза дифференциальным индикаторным методом [6]. В качестве средства для наркоза применяли тиопентал натрия в дозе 40 мг/кг внутрибрюшинно. У животных осуществляли запись ЭКГ во II стандартном отведении.

Все животные (на каждой из трех моделей) были разделены на пять групп. Животные первой группы составили контроль. Им моделировали экспериментальную патологию и в качестве плацебо вводили 0,9 % раствор хлорида натрия. Животным второй и третьей групп вводили соответственно анаприлин и структурный предшественник исследуемых соединений – атенолол. Животные четвертой и пятой групп получали производные атенолола (ЛХТ-2-05 и ЛХТ-К539). Субстанции получены из ООО «ВНЦ БАВ» (Старая Купавна, Россия). Количество животных в экспериментальных группах, дозы и пути введения веществ представлены в таблицах и тексте работы.

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики [7].

2. Результаты и их обсуждение

На начальном этапе работы была изучена острая токсичность исследуемых соединений. Наибольшим показателем острой токсичности обладал анаприлин, его LD₅₀ при внутрибрюшинном введении составила 102 ± 4 мг/кг. Токсичность атенолола – 230 ± 33 мг/кг. Исследуемые четвертичные производные атенолола отличались наименьшей токсичностью, их LD₅₀ составили 390 ± 42 мг/кг у ЛХТ-К539 и 375 ± 47 мг/кг у ЛХТ-2-05.

Первичную оценку противоишемической активности у исследуемых соединений проводили на модели адреналиновых микронекрозов у мышей (табл. 1). В контрольной серии опытов введение адреналина гидрохлорида у большинства подопытных животных вызывало некоторое урежение сердечного ритма с развитием одиночных и групповых эктопических желудочковых комплексов. На 2–3-й мин наблюдения в 43 % случаев развивались нарушения атриовентрикулярной проводимости. Большая часть животных (71 %) погибла либо вследствие фатальной фибрилляции желудочков, либо от асистолии при нарастании брадикардии.

Таблица 1

Противоишемическая активность четвертичных производных анаприлина и атенолола на модели адреналиновых микронекрозов миокарда у мышей

Соединение, мг/кг, (внутрибрюшинно)	Число животных			Летальность, %
	в опыте	с ЖЭ	с БП	
Контроль	7	6 (86 %)	3 (43 %)	5 (71 %)
Анаприлин 1,0	7	2 (29 %)*	1 (16 %)	4 (57 %)
Атенолол 2,3	7	2 (29 %)*	0*	2 (29 %)
ЛХТ-2-05 3,8	7	1 (14 %)*	0*	1 (14 %)*
ЛХТ-K539 3,9	4	0*	4 (100 %)	4 (100 %)

Примечание. * – различия с контролем достоверны при $p < 0,05$; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; БП – блокады проведения.

Препараты сравнения анаприлин и атенолол надежно уменьшали вероятность возникновения желудочковых нарушений ритма при данной экспериментальной патологии, но не оказывали статистически достоверного влияния на показатель летальности. Производные атенолола проявили разнонаправленные свойства. ЛХТ-2-05 оказало максимальный терапевтический эффект из всех изученных соединений, проявив не только антиаритмическое действие, но и способность уменьшать летальность мышей в условиях катехоламиновых микронекрозов миокарда. Напротив, введение ЛХТ-K539 усугубляло нарушения проводимости сердца у подопытных животных, и все они погибали от асистолии, вследствие чего эксперименты в данной серии опытов были прекращены досрочно.

На следующем этапе работы мы оценили эффективность исследуемых соединений на модели острого инфаркта миокарда у кошек (табл. 2).

Таблица 2

Влияние четвертичных производных β -адреноблокаторов на возникновение ранних окклюзионных аритмий у кошек

Соединение, мг/кг (внутривенно)	Количество животных		
	в опыте	с аритмией	с ФЖ
Контроль	28	28 (100 %)	8 (29 %)
Анаприлин 1,0	8	2 (25 %)*	0*
Атенолол 2,3	8	2 (25 %)*	0*
ЛХТ-2-05 3,8	7	3 (43 %)*	0*
ЛХТ-K539 3,9	7	3 (43 %)*	1 (14 %)

Примечание. * – различия с контролем достоверны при $p < 0,05$; ФЖ – фибрилляция желудочков.

В качестве основного критерия эффективности использовали вероятность возникновения смертельной фибрилляции желудочков. Частота развития желудочковых эктопических комплексов рассматривалась нами в качестве вспомогательного показателя. В целом результаты проведенных экспериментов подтвердили известные из литературы данные о высокой противоишемической активности анаприлина и атенолола. Дериват атенолола ЛХТ-2-05 во всех проведенных опытах предупредил развитие фибрилляции желудочков, но был менее эффективен в профилактике эктопических желудочковых комплексов. Другое производное атенолола ЛХТ-K539 и на данной мо-

дели повреждения миокарда оказалось наименее эффективным, обладая лишь антиаритмическим действием.

Характеристика противоишемической активности соединений не может быть полной без оценки их влияния на размеры зон ишемии и некроза. Это исследование было выполнено в опытах на крысах (табл. 3). Анализ полученных результатов свидетельствует, что не только структурные предшественники, но и оба исследуемых четвертичных производных атенолола примерно в равной степени влияли на размеры зон повреждения при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс. Среди двух изученных нами соединений наибольшую противоишемическую активность проявило производное атенолола ЛХТ-2-05.

Таблица 3

Влияние исследуемых соединений на размеры зон ишемии и некроза у крыс через 4 ч после окклюзии коронарной артерии

Соединение, мг/кг, (внутривенно)	<i>n</i>	Зона ишемии к общей массе миокарда, %	Зона некроза к общей массе миокарда, %	Зона некроза к зоне ишемии, %
Контроль	17	34,0 ± 2,6	22,0 ± 2,0	64,7 ± 4,3
Анаприлин 1,0	11	30,0 ± 3,5	11,0 ± 1,6*	39,0 ± 5,5*
Атенолол 2,3	6	29,4 ± 3,2	10,3 ± 1,5*	35,0 ± 4,2*
ЛХТ-2-05 3,8	6	29,7 ± 3,1	10,7 ± 1,0*	36,5 ± 6,0*
ЛХТ-К539 3,9	6	29,5 ± 1,5	12 ± 2,1*	40,5 ± 5,5*

Примечание. * – различия достоверны при $p < 0,05$.

Закключение

Полученные нами результаты позволяют констатировать, что кватернизация молекул β-адреноблокаторов путем присоединения к атомам азота *N*-аллильных радикалов позволяет получать соединения, проявляющие противоишемические свойства и превосходящие свои структурные предшественники по ряду показателей. В частности, производное атенолола с лабораторным шифром ЛХТ-2-05 не уступает в эффективности своему структурному предшественнику на моделях экспериментального инфаркта миокарда, вызванного лигированием коронарной артерии, но превосходит его на модели катехоламиновых микроинфарктов. Можно предположить, что наиболее эффективные четвертичные производные атенолола могут представлять интерес в качестве потенциального резерва для поиска новых безопасных и высокоэффективных противоишемических средств.

Список литературы

1. **Беленков, Ю. Н.** Клинические рекомендации. Кардиология / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2007. – 640 с.
2. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology / T. O. Ryan, J. L. Anderson, E. M. Antman et al. // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). JACC. – 1996. – № 28. – P. 1328–1428.
3. **Явелов, И. С.** Острый инфаркт миокарда / И. С. Явелов, Н. А. Грацианский // В мире лекарств. – 1998. – № 2. – С. 14–18.

4. **Moore, E. N.** Acute animal models of antiarrhythmic drugs for the prevention of sudden coronary death / E. N. Moore, J. F. Spear // Clin. Pharmacol. Antiarrhythmic Therapy. – New-York, 1984. – P. 31–46.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
6. **Сернов, Л. Н.** Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М. : Наука, 2000. – 352 с.
7. **Закс, Л.** Статистическое оценивание / Л. Закс. – М. : Статистика, 1976. – 598 с.

Макарова Юлия Александровна

ассистент, кафедра патологии с курсом патологической физиологии, Медицинский институт, Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева (г. Саранск)

E-mail: Yulya-mm@yandex.ru

Makarova Yuliya Alexandrovna

Assistant, sub-department of pathology with the course of pathologic physiology, Medical institute, Mordovia State University named after N. P. Ogaryov (Saransk)

Белова Людмила Александровна

кандидат медицинских наук, доцент, кафедра патологии с курсом патологической физиологии, Медицинский институт, Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева (г. Саранск)

E-mail: lyudbelova@yandex.ru

Belova Lyudmila Alexandrovna

Candidate of medical sciences, associate professor, sub-department of pathology with the course of pathologic physiology, Medical institute, Mordovia State University named after N. P. Ogaryov (Saransk)

Балашов Владимир Павлович

доктор биологических наук, профессор, кафедра эмбриологии, биологии и гистологии, Медицинский институт, Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева (г. Саранск)

E-mail: bvp63@yandex.ru

Balashov Vladimir Pavlovich

Doctor of biological sciences, professor, sub-department of embryology, biology and histology, Medical Institute, Mordovia State University named after N. P. Ogaryov (Saransk)

Слесарев Владимир Олегович

кандидат медицинских наук, доктор философских наук, профессор, кафедра патологии с курсом патологической физиологии, Медицинский институт, Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева (г. Саранск)

E-mail: slesarevv@mail.ru

Slesarev Vladimir Olegovich

Candidate of medical sciences, doctor of philosophy, professor, sub-department of pathology with the course of pathologic physiology, Medical institute, Mordovia State University named after N. P. Ogaryov (Saransk)

УДК 616.12-008.313:615.22

Макарова, Ю. А.

Противоишемические свойства четвертичных производных β -блокаторов / Ю. А. Макарова, Л. А. Белова, В. П. Балашов, В. О. Слесарев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 3 (23). – С. 31–35.