

## КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ СОЕДИНЕНИЯ РГПУ-207 В УСЛОВИЯХ 30-МИНУТНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА И РЕПЕРFUЗИИ

*И. С. Мокроусов*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра фармакологии и биофармации ФУВ*

В условиях окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии новый циклический аналог ГАМК — соединение РГПУ-207 оказывает максимальный противоишемический эффект в дозе 9,38 мг/кг, о чем свидетельствует снижение площади под кривой сегмента ST на 56 % по сравнению с группой негативного контроля. Препараты сравнения верапамил в дозе 1,64 мг/кг, ивабрадин в дозе 21 мг/кг и мексидол в дозе 40 мг/кг снижают площадь под кривой сегмента ST на 50, 38 и 41 % соответственно. Исследуемое соединение проявляет противоаритмическую активность, снижая тяжесть реперфузионных аритмий сопоставимо с верапамилом и превосходя ивабрадин и мексидол.

*Ключевые слова:* аналоги ГАМК, противоишемический эффект, противоаритмическое действие.

## CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF THE RGPU-207 COMPOUND IN 30-MINUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA AND REPERFUSION

*I. S. Mokrousov*

In occluded descending branch of the left coronary artery the RGPU-207 compound exerted a maximal antiischemic effect at a dose of 9,38 mg/kg which was proved by a 56 % decrease in the area under the curve of ST segment as compared with the negative control group. The compared drugs of verapamil at a dose of 1,64 mg/kg, ivabradine at a dose of 21 mg/kg and mexidol at a dose of 40 mg/kg reduced the area under the curve of ST segment by 50, 38 and 41 % respectively. The tested compound exhibited an antiarrhythmic action, reducing the severity of reperfusion arrhythmias as compared to verapamil and surpassed ivabradine and mexidol.

*Key words:* GABA's analogs, antiischemic effect, antiarrhythmic action.

Заболевания сердечно-сосудистой системы до настоящего времени сохраняют лидирующее положение в структуре смертности и заболеваемости среди взрослого населения экономически развитых стран. За последние годы она в несколько раз превышает среднеевропейские показатели [6]. Одним из наиболее частых видов поражения сердца является его ишемия. Несмотря на все усилия, направленные на профилактику ишемической болезни сердца (ИБС), заболевание по-прежнему поражает широкие массы населения. На долю аритмий приходится около 10—15 % от всех болезней сердца. Они могут не только существенно усугублять течение основного заболевания, но и зачастую определяют его прогноз, являясь самой частой причиной смерти на догоспитальном этапе.

Современное медикаментозное лечение способно благоприятно влиять на выживаемость определенных групп больных с коронарной патологией и улучшать качество их жизни, но развитие рефрактерности к сердечно-сосудистым препаратам, а также их побочные эффекты заставляют специалистов разрабатывать новые лекарственные средства. Поиск веществ с кардиотропным действием ведется среди различных классов химических соединений и несомненный интерес в этом аспекте представляют рацетамы. Анализ литературных данных показывает наличие у них антиангинальных и антиаритмических свойств. Пирацетам и его фенильный аналог фенотропил (карфедон) улучшают функциональное состо-

яние очага ишемии миокарда (ФСОИ), снижая величину подъема сегмента ST эпикардальной электрограммы у кошек и собак при окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии (ОНВЛКА), увеличивают объемную скорость коронарного кровотока (ОСКК), создавая в сердце кислородный резерв, снижают сопротивление коронарных сосудов и потребление миокардом кислорода [3]. Пирацетам и карфедон ограничивают зону некроза при экспериментальном инфаркте миокарда у различных видов животных (крыс, кошек, собак), стабилизируют показатели гемодинамики и сократительной деятельности сердца [5, 9, 11]. Есть данные об ингибирующем действии пирацетама на развитие желудочковой экстрасистолии и тахикардии, вызванных экспериментальным инфарктом миокарда. В условиях окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии препарат уменьшает выраженность и продолжительность тахикардии и экстрасистолии, оказывает противофибрилляторное действие при острой ишемии миокарда, вызванной высокой перевязкой коронарной артерии, и при реперфузии коронарной артерии. Также показано антиаритмическое действие пирацетама в условиях потенцированной эмоциональным стрессом модельной кальциевой аритмии.

В этой связи, можно считать перспективным и целесообразным поиск веществ с кардиотропными свойствами среди рацетамов (циклических форм ГАМК). К этой группе относится новое соединение РГПУ-207.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение кардиопротекторного эффекта соединения РГПУ-207 в условиях 30-минутной окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии с последующей реперфузией.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на наркотизированных (хлоралгидрат 400 мг/кг внутривенно) белых беспородных крысах-самцах массой 220—250 г. Ишемию вызывали ОНВЛКА на границе верхней и средней трети на 30 минут с последующей реперфузией [1].

Исследуемые соединения вводились внутривенно за 10 мин до окклюзии. ЭКГ регистрировалось во II стандартном отведении (электрокардиограф компьютерный «Поли-Спектр-8/В», Россия). В качестве препаратов сравнения были выбраны верапамил, ивабрадин и мексидол. Применение верапамила, относящегося к блокаторам медленных кальциевых каналов, распространено в практике для лечения хронической ИБС. Препарат ивабрадин относится к блокаторам I(f) каналов. Согласно литературным данным, при лечении ивабрадином при остром коронарном синдроме наблюдалась антиишемическая и антиангинальная активность [4]. Группа метаболитных препаратов также широко используется для лечения и профилактики ишемических повреждений. Показано снижение размера очага инфаркта миокарда и уровня тропонина I в сыворотке крови под влиянием мексидола [10].

Животные были поделены на 14 групп: 1 — группа позитивного контроля (ложнооперированные животные) ( $n = 6$ ), которой проводили торакотомию без ОНВЛКА и вводили в/в физ. раствор в объеме 0,1 мл/100 г веса; 2 — группа негативного контроля ( $n = 14$ ), получавшая в/в за 10 мин до ОНВЛКА физ. раствор в объеме 0,1 мл/100 г веса; 3—5 — опытные группы ( $n = 6$ ), получавшие в/в за 10 мин до ОНВЛКА соединения РГПУ-207 в дозах 37,5; 18,75; 9,38 мг/кг; 6—8 — опытные группы ( $n = 6$ ), получавшие в/в за 10 мин до ОНВЛКА препарат сравнения верапамил в дозах 1,64; 0,82; 0,41 мг/кг; 9—11 — опытные группы ( $n = 6$ ), получавшие в/в за 10 мин до ОНВЛКА препарат сравнения ивабрадин в дозах 21; 10,5; 5,25 мг/кг. 12—14 — опытные группы ( $n = 6$ ), получавшие в/в за 10 мин до ОНВЛКА препарат сравнения мексидол в дозах 10; 20; 40 мг/кг.

Об эффективности противоишемического действия соединений судили по изменению площади под кривой сегмента ST [12]. Тяжесть аритмии оценивали по балльной системе: 0 — нет нарушений ритма; 1 — единичные экстрасистолы, синусовые тахи- и брадикардии; 2 — множественные экстрасистолы, блокады; 3 — пароксизмальная тахикардия, электромеханическая диссоциация; 4 — фибрилляция, асистолия.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Ньюмена-Кейлса и U-критерия Манна-Уитни, статистически достоверными

различия считали при значимости  $p < 0,05$  с учетом поправки Бонферрони.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значение площади под кривой сегмента ST у животных группы негативного контроля после 30-минутной окклюзии/реперфузии составила ( $134,78 \pm 29,31$ ) у. е., что на 225 % больше, чем в группе ложнооперированных животных (табл.).

Соединение РГПУ-207 во всех трех исследуемых дозах оказывало противоишемический эффект, максимальное снижение площади под кривой сегмента ST наблюдалось в дозе 9,38 мг/кг и составляло ( $58,64 \pm 10,57$ ) у. е., что было меньше, чем в группе негативного контроля на 56 %. Эталонный препарат верапамил статистически значимо снижал площадь под кривой сегмента ST на 41 % и 50 % в дозах 0,82 мг/кг и 1,64 мг/кг соответственно по сравнению с контрольной группой животных с ОНВЛКА (табл.). Ивабрадин и мексидол оказывали наиболее выраженное противоишемическое действие в дозах 21 и 40 мг/кг, соответственно. Площадь под кривой сегмента ST у животных, получавших препараты, была на 38 % и 41 % соответственно ниже по сравнению с контрольной группой и равнялась  $84,87 \pm 4,67$  и ( $79,01 \pm 8,79$ ) у. е. (табл.).

Соединение РГПУ-207 обладает выраженным противоаритмическим действием в дозах 9,38 мг/кг и 18,75 мг/кг, снижая тяжесть аритмии до 0 и 0,5 баллов соответственно по сравнению с контрольной группой (3,5 балла). В группе животных, получавших препарат сравнения верапамил в дозах 0,82 мг/кг и 1,64 г/кг, тяжесть нарушений ритма сердца достоверно снизилась до 0 и 0,5 баллов соответственно. Ивабрадин оказывал противоаритмический эффект в дозе 21 мг/кг, снижая тяжесть аритмии в 1,75 раз (2 балла). Препарат сравнения мексидол не проявлял антиаритмическое действие.

Таким образом, соединение РГПУ-207 обладает выраженным кардиопротекторным действием, максимальным в дозе 9,38 мг/кг, сравнимым с верапамилем. Тогда как эталонный препарат ивабрадин оказывает менее выраженное кардиопротекторное действие. Препарат сравнения мексидол обладает противоишемическим эффектом, но не влияет на тяжесть нарушения сердечного ритма.

Согласно литературным данным, соединения группы рацетамов обладают антиоксидантными свойствами, снижают агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Кроме того, показана их антигипоксическая активность [8]. Известно также метаболитное действие ГАМК и ее циклических аналогов: активация и субстратная поддержка митохондриального дыхания. Вышеназванные свойства рацетамов могут указывать на их противоишемическую активность, а ограничение процессов перекисного окисления липидов способствует сохранению целостности компонентов мембраны клеток, том числе и ионных каналов, что обеспечивает электрическую стабильность сердца в условиях ишемии и противоаритмический эффект [2, 7].

## Влияние соединения РГПУ-207, верапамила, ивабрадина и мексидола на площадь под кривой сегмента ST и тяжесть постреперфузионных аритмий в условиях 30-минутной ОНВЛКА с последующей реперфузией

№	Группы животных	Кол-во животных	Площадь под кривой, у. е. (M ± σ)	Тяжесть аритмии после реперфузии (Медиана; 25 кв, 75 кв)
1	Группа позитивного контроля (ложнооперированные животные)	6	59,84 ± 8,74*	0,00 (0,00;2,00) <sup>#</sup>
2	Группа негативного контроля (с ОНВЛКА)	14	134,78 ± 29,31	3,50 (3,00;4,00)
3	ОНВЛКА + РГПУ-207, 9,38 мг/кг	6	58,64 ± 10,57*	0,00 (0,00; 1,00) <sup>#</sup>
4	ОНВЛКА + РГПУ-207, 18,75 мг/кг	6	58,87 ± 10,19*	0,50 (0,00;2,00) <sup>#</sup>
5	ОНВЛКА + РГПУ-207, 37,5 мг/кг	6	81,23 ± 21,54*	1,00 (0,00; 2,00)
6	ОНВЛКА + Верапамил, 0,41 мг/кг	6	99,96 ± 49,19	1,50 (0,00; 4,00)
7	ОНВЛКА + Верапамил, 0,82 мг/кг	6	79,11 ± 28,40*	0,00 (0,00; 1,00) <sup>#</sup>
8	ОНВЛКА + Верапамил, 1,64 мг/кг	6	67,57 ± 11,25*	0,50 (0,00;1,00) <sup>#</sup>
9	ОНВЛКА + Ивабрадин, 5,25 мг/кг	6	124,5 ± 51,99	0,00 (0,00;2,00)
10	ОНВЛКА + Ивабрадин, 10,5 мг/кг	6	137,18 ± 33,04	2,00 (2,00; 2,50)
11	ОНВЛКА + Ивабрадин, 21 мг/кг	6	84,87 ± 4,67*	2,00 (1,50;2,50) <sup>#</sup>
12	ОНВЛКА + Мексидол, 10 мг/кг	6	99,3 ± 15,61	3,00 (0,00;4,00)
13	ОНВЛКА + Мексидол, 20 мг/кг	6	114,71 ± 24,76	2,00 (0,00;3,00)
14	ОНВЛКА + Мексидол, 40 мг/кг	6	79,01 ± 8,79*	2,00 (2,00;4,00)

\*Различия статистически достоверны по критерию Ньюмена-Кейлса по сравнению с группой животных негативного контроля при  $p < 0,05$ ;

#различия статистически достоверны по U-тесту Манна-Уитни с поправкой Бонферрони по сравнению с группой животных негативного контроля при  $p < 0,05$ .

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Соединение РГПУ-207 обладает выраженным противоишемическим свойством в условиях 30-минутной ОНВЛКА с последующей реперфузией, сопоставим с препаратом сравнения верапамилем и превосходящим ивабрадин и мексидол.

2. В то же время исследуемое вещество оказывало антиаритмическое действие, снижая тяжесть нарушений ритма сердца, сравнимое с эталонным препаратом верапамил.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гурова Н. А., Спасов А. А., Тимофеева А. С. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2013. — Т. 76. — № 8. — С. 17—19.
2. Игнатов Ю. Д., Тюренков И. Н., Вислобоков А. И. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2013. — Т. 76. — № 8. — С. 3—8.
3. Кресюн В. И., Кравченко Л. С., Кадырова Л. Л. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1993. — № 3. — С. 14—16.
4. Макухин В. В., Веселенко М. И., Чирва Т. И. и др. // Вестник муниципального здравоохранения. — 2012. — Т. 20, № 2.
5. Мингалев А. Н. Влияние некоторых производных гамма-аминомасляной и янтарной кислот на коронарное кровообращение в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-н/Д., 1989. — 20 с.
6. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я., Колтунов И. Е. и др. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века:

медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики // Клиническая кардиология: диагностика и лечение: Монография; Под ред Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой. В 3 т. Т. 1 — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. — 662 с.

7. Перфилова В. Н., Тюренков И. Н., Гречко О. Ю. и др. // Вестник Волгоградского медицинского университета. — 2010. — Т. 33, № 1. — С. 74—76.

8. Перфилова В. Н. Кардиопротекторные свойства структурных аналогов ГАМК: Дис. ... д. б. н. — Волгоград, 2009. — 348 с.

9. Перфилова В. Н., Тюренков И. Н., Берестовицкая В. М. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2006. — Т. 69, № 4. — С. 23—27.

10. Сыренский А. В., Галагудза М. М., Егорова Е. И. и др. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 2008. — Т. 94, № 7. — С. 1171—1180.

11. Тюренков И. Н., Перфилова В. Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов. — Волгоград, 2008.

12. Richard E. Gregg, Eric D. Helfenbein, Saeed Babaeizadeh // Journal of Electrocardiology. — 2013. — Vol. 46. — P. 528—534.

### Контактная информация

**Мокроусов Иван Сергеевич** — аспирант кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: tay-pin@mail.ru