ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ТИАЗОЛОИНДОЛА НА УСТОЙЧИВОСТЬ ОРГАНИЗМА К ГИПОКСИИ В РАННИЙ И ПОЗДНИЙ ПЕРИОДЫ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

УДК 615.015:616-001.8

© *О. С. Левченкова[1], В. Е. Новиков[1], В. В. Марышева[2]*

[1]ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Смоленск;
[2]ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова:
острая гипоксия; фармакологическое прекондиционирование; антигипоксанты.

Резюме
На экспериментальных моделях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипобарической гипоксии изучено влияние производного тиазолоиндола ВМ-606 на продолжительность жизни мышей в ранний и поздний периоды фармакологического прекондиционирования. Установлено, что соединение ВМ-606 в дозе 50 мг/52 кг увеличивает устойчивость организма животных к острой гипоксии в ранний период прекондиционирования, но не оказывает эффекта в поздний период прекондиционирования.

ВВЕДЕНИЕ

В клинической медицинской практике широкое применение получили лекарственные вещества с антигипоксической активностью [6, 11, 14]. Их терапевтическая эффективность наиболее значима при ишемических и гипоксических состояниях, когда ткани организма испытывают дефицит кислорода. С целью повышения толерантности организма к воздействию гипоксии сегодня всё чаще обсуждается возможность использования феномена прекондиционирования. Показана эффективность гипоксического прекондиционирования. Активно изучается возможность фармакологического прекондиционирования, для развития которого могут быть использованы лекарственные вещества из разных фармакологических групп [3]. Среди прочих рассматривают способность веществ с антигипоксическим действием запускать развитие прекондиционирования и стимулировать реакции адаптации организма к воздействию гипоксического фактора [7]. Для фармакологического прекондиционирования интересен отсроченный (поздний) период, при котором повышение резистентности органов и тканей к гипоксии отмечается через 24–48 часов после последнего введения лекарственного вещества [15].

Высокая антигипоксическая активность обнаружена у некоторых соединений, относящихся к конденсированным производным индола. Так, в ряду новых производных тиазолоиндола выявлено соединение под лабораторным шифром ВМ-606, которое проявляло выраженную антигипоксическую активность на нескольких моделях острой гипоксии [1, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния производного тиазолоиндола под лабораторным шифром ВМ-606 на устойчивость организма мышей к острой гипоксии в ранний и поздний периоды фармакологического прекондиционирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на лабораторных мышах-самцах, массой 18–26 г, содержащихся в обычных условиях вивария. Суспензию соединения 2-амино-4-ацетилтиазоло [5,4-b]индола под лабораторным шифром ВМ-606 вводили опытным животным внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг (эффективная доза при гипоксии) [5]. Антигипоксическую активность вещества оценивали по продолжительности жизни животных в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГсГк) и острой гипобарической гипоксии (ОГБГ) через один час после его однократного введения (ранний период прекондиционирования), а также через 24 часа после его трехкратного введения в двух режимах (три раза в день с интервалом в один час, один раз в день в течение трех дней) на тех же моделях острой гипоксии (поздний период прекондиционирования).

ОГсГк моделировали путем помещения животных в стеклянные штанглазы с притертой крышкой объемом 250 мл. ОГБГ вызывали путем «поднятия» животных на «высоту» 11 000 м со скоростью 50 м/сек и экспозицией на «высоте» до полного прекращения дыхания у животных (по последнему агональному вдоху). Эту же модель острой гипоксии использовали на предварительном этапе, разделяя животных по устойчивости к гипоксии на низко- и высокоустойчивых. Низкоустойчивых животных брали в эксперимент через 30 дней после предварительного тестирования.

Экспериментальные животные были разделены на 8 групп: 1) контрольная (получавшая равный

объем растворителя), подвергшаяся ОГсГк; 2) контрольная (получавшая равный объем растворителя), подвергшаяся ОГБГ; 3) опытная группа, получавшая ВМ-606 однократно за 1 час до ОГсГк; 4) опытная группа, получавшая ВМ-606 однократно за 1 час до ОГБГ; 5) опытная группа, получавшая ВМ-606 один раз в день в течение трех дней подряд и подвергшаяся ОГсГк через 24 часа после последней инъекции; 6) опытная группа, получавшая ВМ-606 один раз в день в течение трех дней подряд и подвергшаяся ОГБГ через 24 часа после последней инъекции; 7) опытная группа, получавшая ВМ-606 три раза в день с интервалом в 1 час и подвергшаяся ОГсГк через 24 часа после последней инъекции; 8) опытная группа, получавшая ВМ-606 три раза в день с интервалом в 1 час и подвергшаяся ОГБГ через 24 часа после последней инъекции. В каждой группе было от 8 до 12 мышей.

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни для независимых выборок. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование резистентности животных на модели ОГсГк в условиях разных режимов фармакологического прекондиционирования соединением ВМ-606 показало следующие результаты (табл. 1).

Продолжительность жизни животных контрольной группы при ОГсГк (1) составила 26,37 ± 1,39 минут. Однократное введение ВМ-606 за час до ОГсГк (3) увеличивало продолжительность жизни мышей в 2 раза (до 54,35 ± 9,70 мин). В опытной группе 5, которой ВМ-606 вводили курсом три дня подряд, продолжительность жизни животных при ОГсГк составила 23,57 ± 2,37 минут, что не имело отличий от значений в соответствующей группе контроля. В группе 7, которой ВМ-606 вводили трижды в день с интервалом в 1 час (такой режим был выбран с учетом 4 класса токсичности ВМ-606 и того, что при физических способах прекондиционирования интервалы между предъявлением причинного фактора небольшие), регистрируемый показатель достоверно не отличался от контрольных значений и составил 29,28 ± 5,90. Приведенные результаты свидетельствуют о том, что оба выбранных нами режима введения ВМ-606 не изменяют устойчивость животных к гипоксии в отсроченный период прекондиционирования.

Похожая динамика изменения продолжительности жизни опытных мышей под влиянием соединения ВМ-606 была обнаружена на модели ОГБГ. Результаты этой серии экспериментов представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы, в группе контрольных животных, подвергшихся ОГБГ (2), продолжительность жизни равнялась 5,71 ± 1,34 минут. Однократное введение ВМ-606 за час до ОГБГ (4) повышало среднюю продолжительность жизни мышей на критической «высоте» в 7 раз (до 40,18 ± 2,06 мин). Курсовое введение ВМ-606 животным в выбранных нами режимах (группы 6 и 8) достоверно не влияло на продолжительность жизни мышей в условиях ОГБГ в отсроченный период в сравнении с контролем (продолжительность жизни животных в этих группах составила 5,42 ± 0,85 и 6,73 ± 0,74 мин соответственно).

■ ***Таблица 1. Влияние ВМ-606 на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией в ранний и поздний периоды прекондиционирования***

№ группы и режим прекондиционирования животных	Период прекондиционирования	Продолжительность жизни, (мин)	Продолжительность жизни (%)
(1) — контрольная (ОГсГк)		26,37 ± 1,39	100
(3) — ВМ-606 в дозе 50 мг/кг однократно за 1 час до ОГсГк	Ранний	54,35 ± 9,70*	206
(5) — ВМ-606 в дозе 50 мг/кг один раз в день 3 дня подряд — ч/з 24 часа ОГсГк	Поздний	23,57 ± 2,37	89
(7) — ВМ-606 в дозе 50 мг/кг трехкратно с интервалом 1 час — ч/з 24 часа ОГсГк	Поздний	29,28 ± 5,90	111
* — $p < 0,05$ к показателям контрольной группы животных			

■ ***Таблица 2. Влияние ВМ-606 на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипобарической гипоксии в ранний и поздний периоды прекондиционирования***

№ группы и режим прекондиционирования животных	Период прекондиционирования	Продолжительность жизни, (мин)	Продолжительность жизни, (%)
(2) — контрольная (ОГБГ)		5,71 ± 1,34	100
(4) — ВМ-606 в дозе 50 мг/кг однократно за 1 час до ОГБГ	ранний	40,18 ± 2,06*	703
(6) — ВМ-606 в дозе 50 мг/кг один раз в день 3 дня подряд — ч/з 24 часа ОГБГ	поздний	5,42 ± 0,85	95
(8) — ВМ-606 в дозе 50 мг/кг трехкратно с интервалом 1 час — ч/з 24 часа ОГБГ	поздний	6,73 ± 0,74	118
* — $p < 0,05$ к показателям контрольной группы животных			

Таким образом, результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что соединение ВМ-606 обладает высокой антигипоксической активностью в ранний период адаптации организма к острой гипоксии. Эти результаты хорошо согласуются с данными литературы [5], согласно которым антигипоксический эффект ВМ-606 выше, чем у эталонного антигипоксанта амтизола. Однако выявленный протекторный эффект ВМ-606 при острой гипоксии отсутствовал в отсроченный период прекондиционирования при разных режимах введения соединения на двух моделях острой гипоксии. Вероятно, это связано с разными механизмами развития феномена прекондиционирования в ранний и поздний периоды. В ранний период прекондиционирования повышение резистентности организма к гипоксии связано со срочными механизмами адаптации, такими, например, как снижение основного обмена, активация гликолиза, повышение сопряженности процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях и другими метаболическими изменениями [2, 12, 13]. Важное значение в механизмах срочной адаптации клетки к воздействию гипоксии имеют митохондриальные факторы (АТФ-зависимый калиевый канал, митохондриальная пора) [10]. В поздний период прекондиционирования на первый план выходят механизмы адаптации, обусловленные индукцией специфических регуляторных факторов и, прежде всего, HIF-1α (гипоксией индуцированный фактор) [8, 9]. HIF-1α играет ведущую роль в реализации функционально взаимосвязанных компенсаторно-адаптационных реакций клеток, тканей и всего организма на гипоксию. Он модулирует не только метаболические процессы, но и вызывает морфофункциональные изменения в тканях (стимулирует эритропоэз, ангиогенез, регулирует сосудистый тонус, клеточную пролиферацию).

В литературе есть данные о сохранности прекондиционирующего эффекта кратковременной двусторонней ишемии при введении ВМ-606 [4]. Вероятно, изучаемое производное тиазолоиндола потенцирует эффект физического (ишемического) прекондиционирования. Однако эти данные требуют дополнительного изучения.

ВЫВОДЫ

Профилактическое введение соединения ВМ-606 в дозе 50 мг/кг за 60 минут до воспроизведения острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипобарической гипоксии оказывает выраженный антигипоксический эффект, достоверно увеличивая продолжительность жизни животных в модельных условиях.

Курсовое введение ВМ-606 в двух режимах не изменяет резистентность животных к острой гипоксии в поздний период прекондиционирования (через 24 часа), что не позволяет говорить о прекондиционных свойствах данного соединения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дикманов В. В., Новиков В. Е., Марышева В. В., Шабанов П. Д. Антигипоксические свойства производных тиазолоиндола // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2011. — Т. 9, № 3. — С. 60–64.
2. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 3–12.
3. Лихванцев В. В., Мороз В. В., Гребенников О. А. и др. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование // Общ. реанимат. — 2012. — № 1. — С. 61–66.
4. Михеев В. В., Марышева В. В., Шабанов П. Д. Влияние амтизола на межполушарную асимметрию головного мозга мышей линии shr при гиперкапнической гипоксии // Асимметрия. — 2011. — Т. 5, № 3. — С. 23–34.
5. Новиков В. Е., Дикманов В. В., Марышева В. В. Влияние нового производного триазиноиндола на функциональное состояние ЦНС животных в условиях нормоксии и гипоксии // Эксперим. и клин. фармакология. — 2012. — Т. 75, № 9. — С. 7–10
6. Новиков В. Е., Климкина Е. И. Фармакология гепатопротекторов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 2–20.
7. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекондиционирования // Науч. ведомости БелГУ. — 2012. — № 22 (141), выпуск 20. — С. 130–134.
8. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2013. — Т. 11, № 2. — С. 8–16.
9. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспер. и клин. фармакология. — 2013. — Т. 76, № 5. — С. 37–47.
10. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2014. — Т. 12, № 2. — С. 28–35.
11. Новиков В. Е., Маслова Н. Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Эксперим. и клин. фармакология. — 2003. — Т. 66, № 4. — С. 9–11.
12. Новиков В. Е., Маркова Е. О., Парфенов Э. А. К механизму антигипоксического действия нового комплексного соединения аскорбиновой кислоты // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. — 2013. — № 2. — С. 59–65.
13. Пожилова Е. В., Новиков В. Е., Новикова А. В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестн. Смоленской гос. мед. академии. — 2013. — Т. 12, № 3. — С. 56–66.
14. Тургенева Л. Б., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. — 2011. — Т. 9, № 3. — С. 67.
15. Щербак Н. С., Выболдина Т. Ю., Галагудза М. М. и др. Влияние раннего и позднего ишемического прекондиционирования головного мозга на выраженность повреждения нейронов гиппокампа и степень неврологического дефицита у крыс // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова — 2012. — № 8. — С. 990–999.

INFLUENCE OF THE NEW TIAZOLOINDOLE DERIVATIVE ON ORGANISM RESISTANCE TO HYPOXIA IN THE EARLY AND LATE PERIODS OF PRECONDITIONING

O. S. Levchenkova, V. E. Novikov, V. V. Marysheva

◆ **Summary:** The aim of this investigation was to study an ability of tiazoloindole derivative encoded VM-606 to influence the lifespan of mice in experimental acute hypoxia with hypercapnia and hypobaric hypoxia in early and late phase of preconditioning. It was found that the use of VM-606 in dose of 50 mg/kg leads to significant increase in the duration of animal life in case of subsequent acute hypoxia in early phase of preconditioning, but doesn't produce effect in the late phase of preconditioning.

◆ **Key words:** acute hypoxia; pharmacological preconditioning; antihypoxants.

◆ Информация об авторах

Левченкова Ольга Сергеевна — к. м. н., старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом фармации ФПК и ППС. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: OS.Levchenkova@gmail.com.

Новиков Василий Егорович — д. м. н., проф., заведующий кафедрой фармакологии с курсом фармации ФПК и ППС. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: nau@sgma.info.

Марышева Вера Васильевна — д. б. н., с. н. с. кафедры фармакологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. E-mail: vmarycheva@rambler.ru.

Levchenkova Ol'ga Sergeevna — PhD (Pharmacology), Senior Lecturer, Dept. of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskoy St., 28, Russia. E-mail: OS.Levchenkova@gmail.com.

Novikov Vasiliy Egorovich — Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskoy St., 28, Russia. E-mail: nau@sgma.info.

Marysheva Vera Vasil'yevna — Doctor of Biol. Sci., Senior Researcher, Dept. of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy. 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6, Russia. E-mail: vmarycheva@rambler.ru.