

УДК 616.12-005.8-092.9:615.22

ББК 54.101

Б-74

Богус Саида Казбековна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения городская больница №2 Краснодарского муниципального лечебно-диагностического объединения, т.: 7(918)4686026, e-mail: Sayda.777@mail.ru;

Галенко-Ярошевский Павел Александрович, член-кор. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: (861)2623499, т. 7(928)4292122, e-mail: kybfarma@rambler.ru.

ИССЛЕДОВАНИЕ ANTIАНГИНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛА SS-68 (рецензирована)

Изучено влияние производного индола SS-68 на функциональное состояние очага ишемии сердца и размеры зоны некроза при экспериментальном инфаркте миокарда в опытах на кошках.

Показано, что SS-68 проявляет антиангинальное действие: при двукратном введении (2 мг/кг) сопоставимо (по уменьшению Σ ST) или превосходит (по длительности действия) амиодарон и уступает анаприлину; уменьшает зону некроза, превосходя амиодарон и, в большей мере, анаприлин.

Ключевые слова: производное индола SS-68, амиодарон, анаприлин, антиангинальное действие, инфаркт миокарда.

Bogus Saida Kazbekovna, Candidate of Medicine, a cardiologist of Municipal budget health care institution city hospital № 2 of the Krasnodar Municipal Medical Diagnostic Association, tel.: 79184686026, e-mail: Sayda.777@mail.ru;

Galenko-Yaroshevsky Pavel Alexandrovich, corresponding member of RAMS, Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Pharmacology of the SBEI HPE "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel.: (861) 2623499, e-mail: kybfarma@rambler.ru;

INVESTIGATION OF ANTIANGINAL PROPERTIES OF INDOLE DERIVATIVE SS-68 (reviewed)

The effect of indole derivatives SS-68 on the functional state of the source of cardiac ischemia and size of necrosis area in experimental myocardial infarction in experiments on cats has been studied. It has been shown that the SS-68 exhibits antianginal effect: at double injection (2 mg / kg) comparable to (to reduce Σ ST) or surpassing (for the duration of the action) amiodarone and anaprilin; reduces the zone of necrosis exceeding amiodarone and anaprilin.

Keywords: indole derivative SS-68, amiodarone, anaprilin, antianginal effect, myocardial infarction.

В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что производное индола с лабораторным шифром SS-68 при однократном внутривенном введении в дозе 2 мг/кг проявляет кардиопротекторную активность, достоверно уменьшая зону некроза (ЗН) и уровень тропонина I при экспериментальном инфаркте миокарда (ИМ) у кроликов. По выраженности протекторного действия SS-68 сопоставимо с милдронатом (80 мг/кг) и уступает эффекту прямого ишемического прекондиционирования [1].

Целью работы явилось изучение влияния SS-68 при двукратном введении в разных дозах на функциональное состояние очага ишемии сердца и размеры ЗН при экспериментальном ИМ в опытах на кошках.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Функциональное состояние очага ишемии (ФСОИ) миокарда исследовали в экспериментах на наркотизированных (этамилал-натрий 40 мг/кг в/бр) кошках обоего пола, при этом ишемию моделировали окклюзией (на 5 мин.) передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМВЛКА) в средней трети [2].

Антиангинальную активность веществ оценивали по депрессии суммарной величины сегмента ST эпикардиальной электрограммы, регистрируемой с 6 точек поверхности сердца. Значимыми результатами считали те, при которых депрессия Σ ST была выше 10%. В качестве референтных препаратов были избраны амиодарон и анаприлин [3].

Экспериментальный ИМ моделировали у наркотизированных (этамилал-натрий 40 мг/кг, внутривенно) кошек путем окклюзии ПМВЛКА на границе верхней и средней трети, размеры ЗН изучали по методу, описанному С.В. Гацурой [4]. При этом исследуемые вещества вводили внутривенно двукратно (за 30 мин. до и через 120 мин. после окклюзии ПМВЛКА), размеры ЗН определяли через 24 ч. после окклюзии. Кошкам контрольной группы производили окклюзию ПМВЛКА без введения исследуемых веществ.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента при уровне значимости, равном 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что превентивное внутривенное введение SS-68 в дозе 1 мг/кг повышает устойчивость миокарда к ишемии, индуцированной окклюзией ПМВЛКА, вызывая депрессию Σ ST, наиболее выражено (на 20,9, 18,5, 24,1, 25,3 и 21,0%) через 3 мин. после инъекции исследуемого вещества (на 0,5, 1, 2, 3 и 4-й мин. ОКА). Длительность действия составила 20 мин. (рис. 1).

С увеличением дозы SS-68 до 2 мг/кг наиболее значимая депрессия Σ ST имела место также на 3-й мин. после введения вещества и оказалась равной 34,3, 40,5, 39,2, 35,2, 33,8 и 29,2% на 0,5, 1, 2, 3, 4 и 5-й мин. после ОКА. Продолжительность эффекта составила 40 мин. (рис. 1).

Амиодарон при внутривенном введении в дозе 10 мг/кг вызывал уменьшение Σ ST, достигавшее к 3-й мин. после инъекции препарата (на 0,5, 1, 2, 3, 4 и 5 мин. после ОКА) 40,7, 42,9, 40,7, 36,5, 35,0 и 33,6%. Продолжительность действия в принятых условиях эксперимента (депрессия Σ ST не менее 10%) была в пределах 20 мин. (рис. 1).

Внутривенное введение анаприлина в дозе 0,25 мг/кг приводило к наиболее значимому уменьшению Σ ST на 3 и, особенно, 20-й мин. исследования, которое составляло соответственно 34,5 и 43,0, 42,4 и 48,4, 33,3 и 40,4, 25,7 и 27,4, 23,7 и 23,1, 25,2 и 22,7% на 0,5, 1, 2, 3, 4 и 5-й мин. после ОКА. Длительность действия была равна 60 мин. (рисунок).

При исследовании влияния SS-68 на размеры ЗН при экспериментальном ИМ выявлено, что оно при двукратном внутривенном введении в дозе 2 мг/кг (суммарная доза 4 мг/кг) отмечается статистически достоверное уменьшение ЗН при экспериментальном ИМ. Так, если в контрольной серии опытов ЗН левого желудочка была равна 42,1%, то в экспериментальной – 21,2%, т.е. на 49,6% меньше. При анализе протекторного действия SS-68 по уровням срезов миокарда оказалось, что ограничение ЗН наиболее значительно наблюдается на I уровне (на 62,1% меньше, чем в контроле), затем – на II, III, IV и V уровнях (на 55,4, 46,5, 35,0 и 19,8% соответственно меньше) (табл. 1).

В случаях внутривенного введения амиодарона в дозе 10 мг/кг (суммарная доза 20 мг/кг) в принятых условиях эксперимента наблюдалось уменьшение ЗН на 44,7% (21,8% в опытной

серии против 39,4% в контрольной). Максимальное антинекротическое действие отмечалось на I и II уровнях срезов миокарда (ЗН соответственно на 53,1 и 53,4% меньше, чем в контроле), далее – на III, IV и V уровнях (на 41,2, 37,3 и 17,5% соответственно) (табл. 2).

Под влиянием двукратного внутривенного введения анаприлина в дозе 25 мг/кг (суммарная доза 50 мг/кг) ЗН составила 29,9%, т.е. на 29,8% меньше, чем в контроле (42,6%). Протекторное действие препарата в большей степени наблюдалось на I уровне срезов (ЗН на 52,7% меньше контрольной величины) и в значительно меньшей – на II, V, III и IV уровнях (ЗН на 39,0, 26,0, 22,1 и 6,3% соответственно меньше) (табл. 3).

Таким образом, производное индола SS-68 в дозе 1 мг/кг (внутривенно) в опытах на кошках по способности проявлять антиангинальное действие (уменьшать депрессию ΣST) уступает амиодарону и, в большей мере, анаприлину, а в дозе 2 мг/кг сопоставимо или превосходит (по продолжительности действия) амиодарон и менее значимо, чем анаприлин.

Соединение SS-68 при двукратном внутривенном введении (2 мг/кг) проявляет выраженную способность ограничивать ЗН в условиях экспериментального ИМ у кошек, превосходя по активности амиодарон (или сопоставимо с ним) и, в большей мере, анаприлин.

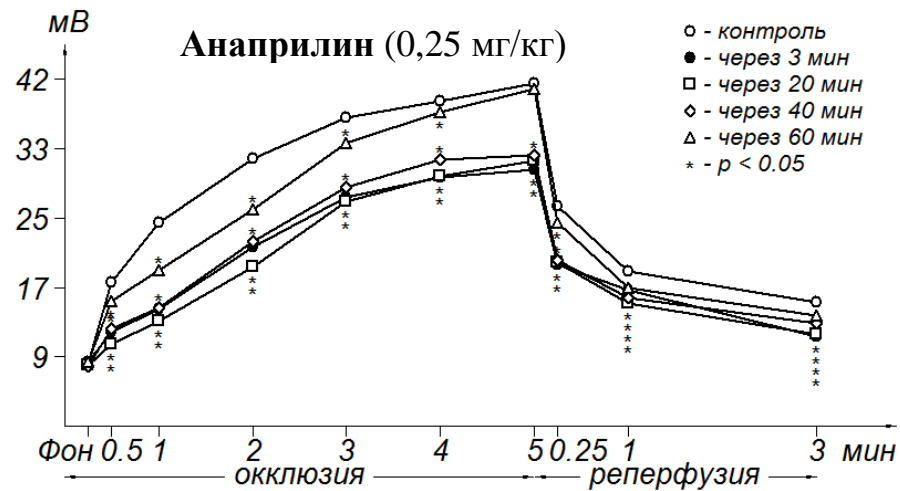
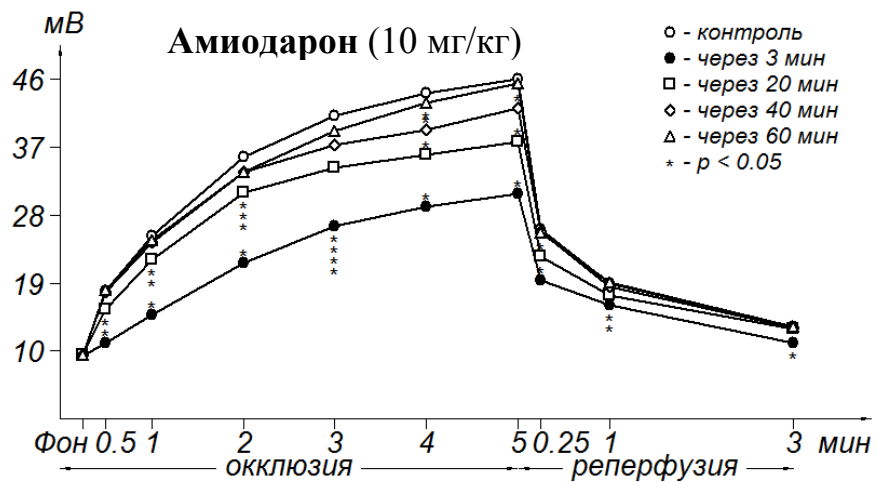
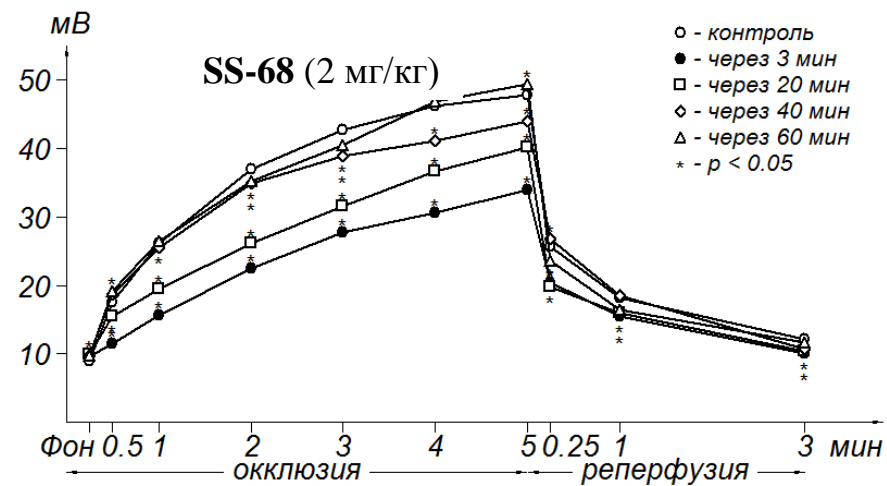
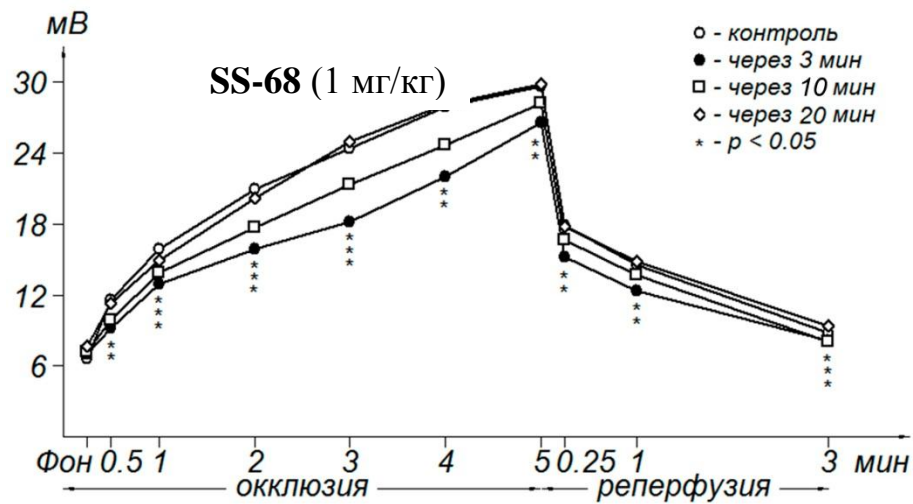


Рис. Сравнительная активность внутривенного введения SS-68, амиодарона и анаприлина на функциональное состояние очага ишемии миокарда после окклюзии ПМВЛКА у кошек

Таблица 1 - Влияние SS-68 (2 мг/кг, внутривенно двукратно суммарная доза 4 мг/кг) на размеры зоны некроза через 24 часа после моделирования экспериментального инфаркта миокарда у кошек (n = 6)

Вещество	Объект измерения	Масса миокарда (в мг) левого желудочка (суммарная и по уровням срезов)					
		суммарный показатель	I	II	III	IV	V
Контроль	блок	4316,9 ± 249,2	1214,2 ± 120,0	1103,1 ± 109,6	918,6 ± 81,3	764,8 ± 65,4	316,2 ± 42,4
		(3676,1 ÷ 4957,7)	(905,2 ÷ 1523,2)	(819,3 ÷ 1384,9)	(709,5 ÷ 1127,7)	(596,6 ÷ 930,0)	(256,6 ÷ 379,8)
	некроз	1818,0 ± 130,8	490,5 ± 67,2	482,1 ± 63,3	406,9 ± 58,3	301,3 ± 47,7	137,2 ± 21,2
		(1481,7 ÷ 2154,3)	(317,8 ÷ 663,2)	(318,5 ÷ 645,7)	(257,0 ÷ 556,9)	(178,6 ÷ 424,0)	(82,7 ÷ 191,7)
		[42,1]	[40,4]	[43,7]	[44,3]	[39,4]	[43,4]
SS-68	блок	3800,0 ± 178,5	1096,3 ± 79,5	1057,3 ± 77,8	752,4 ± 31,8	628,8 ± 47,7	265,2 ± 35,4
		(3341,0 ÷ 4259,0)	(891,8 ÷ 1300,8)	(857,4 ÷ 1257,2)	(670,6 ÷ 834,2)	(506,1 ÷ 751,5)	(174,3 ÷ 356,1)
	некроз	8,5,5 ± 51,3	167,7 ± 26,5	206,2 ± 28,3	178,3 ± 30,1	161,0 ± 24,7	92,3 ± 15,9
		(673,7 ÷ 937,3)	(99,5 ÷ 235,9)	(133,5 ÷ 278,9)	(101,0 ÷ 255,6)	(97,4 ÷ 224,6)	(51,4 ÷ 133,2)
		[21,2]	[15,3]	[19,5]	[23,7]	[25,6]	[34,8]
		{49,6}	{62,1}	{55,4}	{46,5}	{35,0}	{19,8}

Примечание. В скобках: круглых – доверительные границы при $p = 0,05$, квадратных – зона некроза в % от массы левого желудочка, фигурных – уменьшение зоны некроза в %.

Таблица 2 - Влияние амиодарона (10 мг/кг, внутривенно двукратно суммарная доза 20 мг/кг) на размеры зоны некроза через 24 часа после моделирования экспериментального инфаркта миокарда у кошек (n = 6)

Вещество	Объект измерения	Масса миокарда (в мг) левого желудочка (суммарная и по уровням срезов)					
		суммарный показатель	I	II	III	IV	V
Контроль	блок	4832,7 ± 224,5	1387,0 ± 65,4	1097,0 ± 63,6	1019,7 ± 72,5	898,9 ± 46,6	430,1 ± 31,8
		(4255,5 ÷ 5409,9)	(1218,8 ÷ 1555,2)	(933,4 ÷ 1260,6)	(833,4 ÷ 1206,0)	(780,7 ÷ 1017,1)	(348,3 ÷ 511,9)
	некроз	1902,1 ± 164,4	485,5 ± 44,2	437,9 ± 42,4	411,3 ± 33,6	363,7 ± 28,3	203,7 ± 21,2
		(1479,4 ÷ 2324,8)	(376,4 ÷ 594,6)	(328,8 ÷ 547,0)	(324,9 ÷ 497,7)	(291,0 ÷ 436,4)	(149,2 ÷ 258,2)
		[39,4]	[35,0]	[39,9]	[40,3]	[40,2]	[47,4]
Амиодарон	блок	5079,1 ± 282,7	1352,4 ± 56,6	1260,9 ± 54,8	1266,0 ± 53,0	854,1 ± 49,5	345,7 ± 30,1
		(4506,5 ÷ 5651,7)	(1207,0 ÷ 1497,8)	(1120,0 ÷ 1401,8)	(1129,7 ÷ 1402,3)	(726,8 ÷ 981,4)	(268,4 ÷ 423,0)
	некроз	1109,5 ± 148,5	221,7 ± 28,3	235,0 ± 26,5	300,4 ± 37,1	217,2 ± 24,6	135,2 ± 31,8
		(727,7 ÷ 1491,3)	(149,0 ÷ 294,4)	(166,8 ÷ 303,2)	(205,0 ÷ 395,8)	(150,0 ÷ 280,4)	(53,4 ÷ 217,0)
		[21,8]	[16,4]	[18,6]	[23,7]	[25,4]	[39,1]
		{44,7}	{53,1}	{53,4}	{41,2}	{37,3}	{17,5}

Примечание. В скобках: круглых – доверительные границы при $p = 0,05$, квадратных – зона некроза в % от массы левого желудочка, фигурных – уменьшение зоны некроза в %.

Таблица 3 - Влияние анаприлина (0,25 мг/кг, внутривенно двукратно суммарная доза 0,5 мг/кг) на размеры зоны некроза через 24 часа после моделирования экспериментального инфаркта миокарда у кошек (n = 6)

Вещество	Объект измерения	Масса миокарда (в мг) левого желудочка (суммарная и по уровням срезов)					
		суммарный показатель	I	II	III	IV	V
Контроль	блок	4935,8 ± 254,5	1246,4 ± 81,3	1287,1 ± 93,7	1009,7 ± 72,5	904,2 ± 63,6	488,4 ± 44,2
		(4281,4 ÷ 5590,2)	(1037,3 ÷ 1455,5)	(1046,2 ÷ 1558,0)	(823,4 ÷ 1996,0)	(740,6 ÷ 1067,8)	(374,8 ÷ 602,0)
	некроз	2104,6 ± 118,4	432,5 ± 42,4	478,8 ± 46,0	420,0 ± 39,9	459,0 ± 39,9	314,0 ± 31,8
		(1800,1 ÷ 2409,1)	(323,4 ÷ 541,6)	(360,3 ÷ 597,0)	(320,2 ÷ 519,8)	(336,6 ÷ 582,0)	(232,2 ÷ 395,8)
		[42,6]	[34,7]	[37,2]	[41,6]	[50,8]	[64,3]
Анаприлин	блок	4616,5 ± 282,8	1202,4 ± 74,2	1107,1 ± 84,2	998,2 ± 58,3	856,2 ± 51,3	452,6 ± 40,7
		(3889,3 ÷ 5343,7)	(1011,5 ÷ 1393,3)	(889,0 ÷ 1325,2)	(848,2 ÷ 1148,2)	(724,4 ÷ 988,0)	(348,1 ÷ 557,1)
	некроз	1382,9 ± 83,1	185,2 ± 31,8	251,3 ± 47,7	323,4 ± 35,4	407,6 ± 53,0	215,4 ± 40,7
		(1169,3 ÷ 1596,5)	(103,4 ÷ 276,6)	(128,6 ÷ 374,0)	(224,5 ÷ 422,3)	(271,3 ÷ 543,9)	(110,9 ÷ 319,9)
		[29,9]	[16,4]	[22,7]	[32,4]	[47,6]	[47,6]
		{29,8}	{52,7}	{39,0}	{22,1}	{6,3}	{26,0}

Примечание. В скобках: круглых – доверительные границы при $p = 0,05$, квадратных – зона некроза в % от массы левого желудочка, фигурных – уменьшение зоны некроза в %.

Литература:

1. Исследование кардио- и эндотелиопротективного действия нового соединения, обладающего антиаритмической активностью, SS-68 / С.К. Богус [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2012. №4 (123). Вып. 17/1. С. 116-119.
2. Голштейн Г.Х., Чичканов Г.Г. Сравнительное изучение влияния этацизина и лидокаина на кровоснабжение и функциональное состояние интактного и ишемизированного миокарда // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1984. Т. 98, №10. С. 466-469.
3. Антиангинальные средства: физиологическая и молекулярная фармакология, стратегия и тактика клинического применения / П.А. Галенко-Ярошевский [и др.] Краснодар: Просвещение-Юг, 2012. 1144 с.
4. Гацура С.В. Влияние некоторых кардиотропных производных фенотиазина на размер экспериментального инфаркта миокарда // Фармакология кардиотропных средств. М., 1984. С. 82-86.

References:

1. *The study of cardio and endothelioprotective action of the new compound having antiarrhythmic activity, SS-68 / Bogus S.K. // Scientific statements. BSU. Series: Medicine. Pharmacy. 2012. № 4 (123). Issue 17/1. P. 116 - 119.*
2. *Golsteine G.H., Chichkanov G.G. A comparative study of the effect of ethacizine and lidocaine on the blood supply and the functional state of the intact and ischemic myocardium // Bull. of experimental biology and medicine. 1984. V.98. № 10. P. 466 - 469.*
3. *Antianginal resources: physiological and molecular pharmacology, strategy and tactics of clinical use / Galenko-Yaroshevsky P.A. Krasnodar: Education-South, 2012. 1144 p.*
4. *Gatsura S.V. Effect of some cardio tropic derivatives of phenothiazine on the size of experimental myocardial infarction // Pharmacology of cardio tropic medicinals. M., 1984. P. 82 -86.*