

А. А. Володькин, Г. Е. Заиков, Д. Р. Хузаханова

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ АДРЕНАЛИНА И 1-(КАРБОКСИ)-1-(N-АЦЕТИЛАМИНО)-2-(3',5'-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-4'-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-ПРОПИОНАТА НАТРИЯ. МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ключевые слова: 1-(карбокси)-1-(N-ацетиламино)-2-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионат натрия, адреналин, инфаркт миокарда.

Изучены биологические свойства препарата 1-(карбокси)-1-(N-ацетиламино)-2-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионата натрия (Анфен-натрий) на адреналиновой модели развития инфаркта миокарда у крыс. В начальной стадии развития инфаркта миокарда в опытах «in-vivo» «Анфен-натрий» приостанавливает развитие инфаркта миокарда с сохранением жизни животных.

Keywords: 1-(carboxy)-1-(N-acetyl amino) -2-(3',5'-di-tert-butyl-4'-hydroxyphenyl) – propionate sodium, epinephrine, myocardial infarction.

Biological properties of a preparation 1-(carboxy)-1-(N-acetyl amino) -2-(3',5'-di-tert-butyl-4'-hydroxyphenyl) – propionate sodium (Anphen-sodium) on epinephrine model of development of a heart attack of a myocardium at rats. In an initial stage in experiences «in-vivo» "Anphen-sodium" stops developments of a heart attack of a myocardium development of a myocardial infarction with preservation of life of animals.

Известно [1,2], что при распаде клеток миокарда образуются свободные радикалы, что может влиять на механизм развития инфаркта. В настоящее время инфаркт миокарда рассматривается как следствие острой гипоксии из-за повреждения коронарных сосудов. При образовании свободных радикалов возможна реакция с кислородом, что может привести к цепному механизму. Это направление дополнительно усиливает дефицит кислорода, что способствует к летальному исходу. Известно [3], что в реакции с кислородом образуются пероксильные радикалы, ответственные за продолжение цепной реакции, а антиоксиданты ингибируют это направление [4]. Можно предположить, что, применение антиоксиданта может оказать лечебный эффект на стадии развития инфаркта миокарда.

В настоящей работе в качестве водорастворимого и малотоксичного антиоксиданта использовали 1-(карбокси)-1-(N-ацетиламино)-2-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионат натрия (Анфен-натрий), обладающий свойствами радио- и онкопротектора [5,6]. Диагностическим критерием инфаркта миокарда, наряду с электрокардиографическими признаками, являются тесты на тропонин Т или I. [7], образующиеся в результате некроза кардиомиоцитов.

Экспериментальная часть

1-(Карбокси)-1-(N-ацетиламино)-2-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионат натрия получали по методу [8].

Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.): 1.36 (с, 18 H, ^tBu); 1.96 (с, 3 H, COCH_3); 3.38 (с, 2H, CH_2); 4.70 (с, NOH); 6.42-6.46 (с. уш., 1 H, OH); 6.95 (с, 2H, Ar); ЯМР ^{13}C : 22.30 (CH_3); 29.43 (CH_3 , $t\text{Bu}$); 33.64 (CH_2); 37.45 (C, $t\text{Bu}$); 125.94 (CH, Ar); 130.02 (C- CH_2 , Ar); 139.18 (C- $t\text{Bu}$, Ar); 150.80 (C-OH, Ar); 171.14 (C-N(O); 174.30 (C-OO).

Растворим в воде и физиологическом растворе.

Изучение биологических свойств препарата «Анфен-натрий» проводили с использованием адреналиновой модели инфаркта миокарда (в модификации [9, 10] на наркотизированных уретаном крысах линии Wistar, (самцы, самки) массой 200–220 г.

Подопытные животные были разделены на 2 группы по 5 крыс в каждой: 1 группа – однократное внутривенное введение адреналина в дозе 4 мг/кг 2 группа – после введения адреналина (4 мг/кг), грызунам вводили препарат «Анфен-натрий» в дозе 50 мг/кг.

Для оценки эффективности применения препарата контролировали следующие показатели: - выживаемость животных после введения адреналина; - изменения на электрокардиограмме, снятой через 4 часа после введения животным адреналина. Кардиограммы снимали на электрокардиографе «CardiMax FX-7102» во II стандартном отведении (II – левая задняя и правая передняя конечности) в спинном положении; - наличие в крови крыс тропонина (TnI) через 4 часа после введения адреналина.

Определение содержания тропонина I осуществляли тестовым устройством «Tropoin 1-Heck-1», основанным на формировании окрашенной полосы при взаимодействии антител с TnI из образца крови.

Результаты

Применение препарата «Анфен-натрий» после введения адреналина предотвращало гибель подопытных животных в 4 из 5 экспериментов.

Перед испытаниями животные вели себя обычно, отклонений в их поведении, потреблении корма и воды отмечено не было.

Электрокардиограммы всех животных были в норме (рис.1).

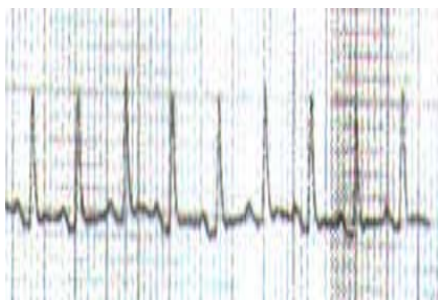


Рис. 1 - ЭКГ крысы во втором стандартном отведении перед испытаниями

В первой группе смертность в течение первых 48 часов после введения адреналина составляла 100 %. Наблюдаемые при вскрытии павших животных патолого-анатомические изменения указывали на отек легких, по-видимому, кардиогенной природы.

Крысы второй группы через 24 часа после введения адреналина и «Анфен-натрий» остались живыми, хотя в первые 2 суток проявляли сильную заторможенность; у двух крыс этой группы отмечалась дыхание ртом, судороги.

Через 4 часа после введения адреналина электро-кардиограммы показали: первая группа: зона обуславливает регистрацию подъема сегмента ST на фоне резкого уменьшения высоты зубца R и замедления сердечного ритма. Высота зубца R уменьшается за счет образования зоны повреждения в миокарде (рис.2).

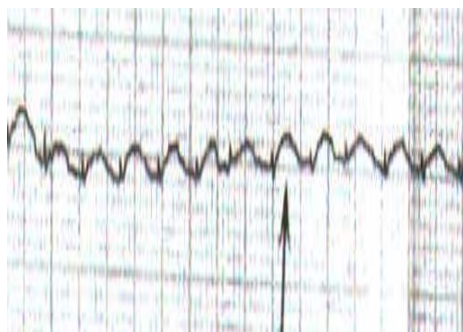


Рис. 2 - ЭКГ крысы во втором стандартном отведении из первой группы

Через 24 часа после введения адреналина в крови крыс был обнаружен тропонин I. Вторая группа: ЭКГ регистрирует подъем сегмента ST выше изолинии и слияние его с положительным зубцом T (рис.3).

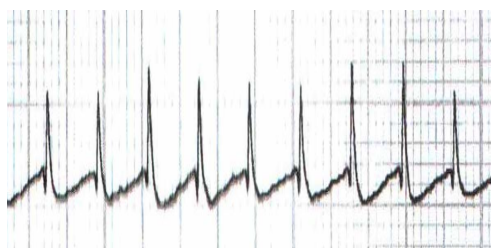


Рис. 3 - ЭКГ крысы во втором стандартном отведении из второй группы

На 20 сутки 4 крысы из 5 подопытных продолжали жить с признаками вялого поведения.

Обсуждение

Влияние антиоксидантов на процессы в миокарде в условиях гипоксии отмечалось ранее [11], однако их роль в развитии инфаркта не обсуждалась. С учетом радикальных процессов при некрозе кардиомиоцитов следует учитывать процесс взаимодействия кислорода с радикалами, что предопределяет возможность развития инфаркта миокарда по цепному механизму. Участие в этом процессе антиоксиданта замедляет скорость цепной реакции, что должно приводить к более ограниченной области инфаркта миокарда с сохранением жизнеспособности животного. Структура «Анфен-натрий» обеспечивает высокие антиокислительные параметры и способность внедряться в липидную оболочку эритроцита, что придает данному препарату уникальные свойства. Результаты подтверждают, что в начальной стадии развития инфаркта миокарда в опытах «*in-vivo*» на крысах «Анфен-натрий» оказывает лечебный результат. На электрокардиограмме животного после введения адреналина и далее последовательно физиологического раствора «Анфен-натрий» наблюдается подъем сегмента ST (рис 3), что может указывать на начальную стадию развития инфаркта миокарда. В то же время высота зубца R не изменяется, тогда как в эксперименте из первой группы (рис.2) зубец R малозаметен. По сравнению с контролем выживаемость составляет 4 животного из 5 подопытных, тогда как в контроле отмечалась 100% смертность. Этот результат можно интерпретировать как следствие ингибирования развития инфаркта миокарда под действием антиоксиданта и частично радикальной природы этого патологического процесса. На стадии прединфарктного состояния в результате гипоксемии происходит накопление радикалов до некоторой критической концентрации и далее запускается цепной механизм взаимодействия радикалов с кислородом (стадия развития инфаркта миокарда). Механизм аналогичных процессов описан [4], который протекает по схеме 1.

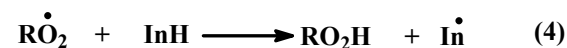
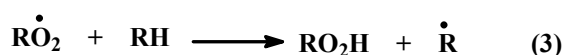
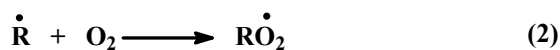
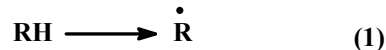


Схема 1

Образование радикалов из кардиомиоцитов ($\dot{R}$) при инфаркте миокарда известно [2,3] (реакция 1). Реакции (2) и (3) указывают на расход кислорода по цепному механизму, что может соответствовать стадии развития инфаркта по цепному механизму. Антиоксиданты (InH) по реакции (4) приостанавливают этот процесс.

Выводы

Качественные результаты на основании электро-кардиограмм подопытных животных подтверждают эффективность препарата «Анфен-натрий» в возможности предотвращения развития инфаркта миокарда с летальным исходом.

Литература

1. Д.В.Бердышев, В.П.Глазунов, В.Л.Новиков, *Изв.РАН, Сер.хим.* 2007, 400.
2. Н.П.Мищенко, С.А.Федорев, В.Л.Багирова, *Хим.Фарм.журн.*, 2003, **37**, 49 [*Pharm.Chem.J.* 2003 **37**, 1 (Engl.Transl.)]
3. Н.М.Эмануэль, Е.Т.Денисов, З.К.Майзус *Цепные реакции углеводородов в жидкой фазе*, М., Наука, 1965.
4. Н.М.Эмануэль, Ю.Н.Ляковская, *Торможение процессов окисления жиров*, М., Пищепромиздат, 1961.
5. А. А. Володькин, Е. Б. Бурлакова, Г. Е. Заиков, В. Д. Гаинцева, С. М. Ломакин, С. А. Шевцова, *Вестн.Казан.технол. универ.* 2012, 99.
6. А.А.Володькин, В.Н.Ерохин, Е.Б.Бурлакова, Г.Е.Заиков, С.М.Ломакин, *Ж.хим.физ.* 2013, **32**, 66-72.
7. И.Р.Трифонов, *Ж. Кардиология*, 2001, №11, 93-95.
8. А.А. Володькин., С.М. Ломакин., Г.Е. Заиков., Н.М. Евтеева *Изв.РАН. Сер.хим.* 2009.900
9. И.В.Чуваев, *Материалы Всероссийского съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов*, 2009, 28-31.
10. Л.М.Непомнящих, *Альтернативная недостаточность мышечных клеток сердца при метаболических и ишемических повреждениях*, М., Медицина, 1998, 56.
11. В.Л.Лакомкин, А.А.Абрамов, В.И.Капелько, *Ж.Кардиология*, 2011, №11, 60-64.

© **А. А. Володькин** – д-р хим. наук, проф. вед. науч. сотр. Института биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН, chembio@sky.chph.ras.ru; **Г. Е. Заиков** - д-р хим. наук, гл.науч. сотр., проф. Института биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН; **Д. Р. Хузаханова** – студент каф. технологии пластических масс КНИТУ.