

УДК 616.127-089.811-005-092.4:615.222

ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИБОРНОЛА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ – РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА

Щетинин П.П.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Исследована антиаритмическая активность нового соединения из группы пространственно-затрудненных фенолов – 4-метил-2,6-диизоборнилфенола (диборнола) при острой ишемии – реперфузии миокарда у крыс-самцов линии Вистар. Окклюзия левой коронарной артерии (10 мин) у крыс контрольной группы провоцировала развитие различных видов желудочковых аритмий и вызывала гибель 23% животных. Диборнол (100 мг/кг массы тела, внутривенно за 24 и 3 ч до окклюзии) не изменял частоту и характер нарушения ритма сердца в период ишемии и статистически значимо снижал частоту возникновения и тяжесть аритмий в реперфузионный период, уменьшал смертность животных, обусловленную фатальными аритмиями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: 4-метил-2,6-диизоборнилфенол (диборнол), острая ишемия – реперфузия миокарда, крысы, антиаритмическая активность.

Введение

Проблема совершенствования фармакотерапии нарушений работы сердца до настоящего времени не потеряла своей актуальности. По данным ежегодного рейтинга Всемирной организации здравоохранения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда по-прежнему занимают первое место среди ведущих причин смерти в странах с высоким и средним уровнем доходов населения [13]. У подавляющего большинства пациентов, страдающих ИБС и инфарктом миокарда, в период ишемии и последующей реперфузии сердечной мышцы возникают опасные для жизни нарушения ритма – ранние ишемические или реперфузионные аритмии, в том числе самых высоких градаций: политопная желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия и фибрилляции [4, 11]. Новые технологии в кардиологии, такие как коронарная ангиопластика, тромбэктомия, использование тромболитических средств, обеспечивают реперфузию ишемических областей миокарда, но вместе с тем вызывают реперфузионные повреждения, ранними проявлениями которых, в частности, являются желудочковые аритмии [8]. В связи с этим разработка новых лекарственных средств для профилактики и

лечения осложнений реперфузионной терапии инфаркта миокарда является актуальной и должна быть направлена на основные звенья их патогенеза [1, 9, 11]. Новый отечественный препарат 4-метил-2,6-диизоборнилфенол (диборнол), синтезированный в НИИ химии Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар), относится к группе пространственно-затрудненных фенолов и обладает антиоксидантным, антитромбогенным, антитромбоцитарным и противоишемическим эффектами, которые могут быть полезны для профилактики реперфузионных осложнений – [3, 5, 6].

Цель исследования – изучить противоаритмическую активность нового полусинтетического производного *o*-изоборнилфенола – 4-метил-2,6-диизоборнилфенола (диборнола) в условиях острой ишемии – реперфузии миокарда у крыс.

Материал и методы

Исследование выполнено на аутбредных крысах-самцах линии Вистар массой тела 250–290 г в условиях модели острой ишемии – реперфузии миокарда. Животные были получены из питомника лабораторных животных НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск). Содержание животных осуществляли в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (1986) и Принципами надлежащей лабораторной

✉ Щетинин Пётр Павлович, тел. 8-923-409-6460;
e-mail: ispp@inbox.ru

практики (ГОСТ Р 53434–2009). Крысы содержались на стандартном рационе со свободным доступом к пище и воде. Изучение противоаритмической активности диборнола выполнено согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ на модели ишемии и реперфузии, которая рекомендована для воспроизведения аритмий желудочкового типа [7]. Для воспроизведения модели животных наркотизировали тиопенталом натрия (60 мг на 1 кг массы тела внутривенно), интубировали и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких Rodent Ventilator 7025 (Ugo Basile, Италия). После проведения торако- и перикардиотомии выполняли окклюзию левой коронарной артерии на уровне нижнего края *auricula sinistra* без нарушения топографии сердца в грудной клетке по методу А.Х. Когана [2]. Длительность окклюзии левой коронарной артерии составляла 10 мин, после чего лигатуру развязывали, осуществляя постшемическую реперфузию. В течение периода ишемии и 10 мин реперфузии проводили мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) во II стандартном отведении с помощью компьютерного электрокардиографа «Поли-Спектр-8/Л» («Нейрософт», Россия). Верификацию правильности наложения лигатуры и адекватность модели отслеживали по степени изменения высоты ST-сегмента на ЭКГ. Все манипуляции на сердце после торакотомии проводили с использованием аппарата искусственной вентиляции легких.

Крысы были рандомизированы в две группы. Животные опытной группы ($n = 24$) получали внутривенно 100 мг/кг массы тела диборнола в виде суспензии на 1%-й крахмальной слизи дважды: за сутки и за 3 ч до ишемии (профилактическая схема введения препарата). Крысы контрольной группы ($n = 36$) получали эквивалентное количество крахмальной слизи по аналогичной схеме.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных функциональных возможностей пакета статистических программ Statistica 10. Для анализа результатов исследования был применен критерий согласия Пирсона χ^2 . Различия между величинами в контрольной и опытной группах признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У крыс контрольной и опытной групп в ишемический и реперфузионный периоды в разных соотношениях отмечались все виды желудочковых аритмий высоких градаций по Lown: политопная желудочковая экстрасистолия, желудочковые тахикардии, фибрилляции желудочков (табл. 1, 2). У крыс контрольной

группы в ишемический период основную долю в нарушениях ритма сердца составили желудочковые фибрилляции (62%) и желудочковая тахикардия (23%) (табл. 1). В реперфузионный период соотношение различных видов нарушения ритма существенно не изменялось – наибольшую долю в структуре сердечных аритмий у контрольных животных также составляли желудочковые фибрилляции (60%) и желудочковая тахикардия (24%) (табл. 2). Смертность в контрольной группе животных составила 23%, причем в период ишемии миокарда погибло 1 животное, а в период реперфузии – 5 (табл. 3). Основной причиной гибели животных явились реперфузионные фатальные аритмии, в частности фибрилляции левого желудочка с последующей остановкой сердца.

Таблица 1

Влияние диборнола на частоту и характер аритмий во время острой ишемии миокарда				
Группа животных	Число животных с различными видами аритмии			
	БЖА	МЖЭ	ЖТ	ЖФ
Контроль (26 крыс)	1	3	6	16
Диборнол (24 крысы)	2	3	8	11

Примечание. Здесь и в табл. 2: БЖА – без желудочковых аритмий; МЖЭ – множественные желудочковые экстрасистолы; ЖТ – желудочковые тахикардии; ЖФ – желудочковые фибрилляции.

Таблица 2

Влияние диборнола на частоту и характер аритмий во время реперфузии миокарда				
Группа животных	Число животных с различными видами аритмии			
	БЖА	МЖЭ	ЖТ	ЖФ
Контроль (25 крыс)	1	3	6	15
Диборнол (24 крысы)	8*	9	3	4*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – показатели статистически значимо отличаются от данных групп контроля (χ^2 , $p < 0,05$).

Таблица 3

Влияние диборнола на выживаемость крыс после острой ишемии и реперфузии миокарда		
Группа животных	Количество животных в эксперименте	Количество выживших животных
Контроль	26	20
Диборнол	25	24*

У крыс опытной группы профилактическое введение диборнола во время эпизода ишемии не изменяло структуру ритма сердца в сравнении с частотой и характером аритмий у животных контрольной группы (табл. 1). Существенные различия в количестве и тяжести аритмий у животных исследуемых групп были выявлены в реперфузионный период. В группе крыс, получавших диборнол, существенно (в 8 раз) увели-

чилось число животных без желудочковых аритмий и почти в 4 раза снизилось количество крыс с фатальными желудочковыми фибрилляциями (табл. 2). Снижение патологических изменений ритма сердца и уменьшение числа крыс с наиболее тяжелым видом аритмии – желудочковыми фибрилляциями – проявились уменьшением летальности животных, защищенных диборнолом, в реперфузионный период (табл. 3). В группе крыс с двукратным профилактическим введением диборнола погибло только одно животное во время эпизода ишемии при отсутствии летальности в реперфузионный период.

Следовательно, профилактическое введение диборнола оказывает выраженное защитное действие на миокард при острой ишемии и реперфузии преимущественно в фазу рециркуляции. Вероятно, этот эффект обусловлен способностью диборнола предупреждать или уменьшать реперфузионные повреждения, механизм которых включает в себя оксидативный стресс, нарушения микроциркуляции, функциональные и структурные нарушения эндотелия сосудов, дезэнергизацию митохондрий [8, 10, 12]. Диборнол, обладая антиоксидантным, антитромбоцитарным, гемореологическими эффектами [3, 5, 6], ослабляет реперфузионные повреждения, что, вероятно, и приводит к уменьшению фатальных аритмий и летальности животных при острой ишемии и реперфузии миокарда.

Заключение

Острая ишемия и реперфузия миокарда провоцировали возникновение желудочковых аритмий у крыс контрольной и опытной групп. Основными патологическими изменениями сердечного ритма у животных как в период ишемии, так и реперфузии явились желудочковые тахикардия и фибрилляции, которые были причиной гибели 23% крыс контрольной группы, преимущественно в период реперфузии.

Диборнол в дозе 100 мг/кг массы тела, при его двукратном профилактическом введении повышал выживаемость крыс до 96% в условиях модели ишемии и реперфузии миокарда. Уменьшение гибели животных, защищенных диборнолом, обусловлено его

противоаритмическим действием, которое проявляется преимущественно в реперфузионный период.

Литература

1. *Каверина Н.В.* Антиаритмические средства: итоги и перспективы // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1994. № 6. С. 12–15.
2. *Коган А.Х.* Хирургический метод моделирования коронароокклюзионного инфаркта и аневризмы сердца у крыс // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1979. № 3. С. 79–81.
3. *Логвинов С.В., Плотников М.Б., Жданкина А.А. и др.* Структурные нарушения хороидоретинального комплекса глаза при тотальной транзиторной ишемии головного мозга и их коррекция // Морфология. 2011. Т. 40, № 6. С. 43–47.
4. *Нифонтов Е.М., Шихалиев Д.Р., Богачев М.И.* Антиаритмическая эффективность омега-3 ПНЖК у больных стабильной ИБС с желудочковыми нарушениями ритма // Кардиология. 2010. № 12. С. 4–9.
5. *Плотников М.Б., Иванов И.С., Смольякова В.И. и др.* Антиоксидантная активность производного о-изоборнилфенола при ишемии головного мозга у крыс // Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии. 2010. № 5. С. 23–25.
6. *Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Смольякова В.И. и др.* Нейропротекторные эффекты и механизмы действия диборнола при ишемии головного мозга // Вестн. РАМН. 2009. № 11. С. 12–17.
7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* М.: Медицина, 2000. 398 с.
8. *Ferreira R.* The reduction of infarct size – forty years of research // Rev. Port. Cardiol. 2010. V. 29, № 6. P. 1037–1053.
9. *Gao J.Y., Yasuda S., Tsuburaya R., Ito Y. et al.* Long-term treatment with eicosapentaenoic acid ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs *in vivo* // Circ. J. 2011. V. 75. P. 1843–1851.
10. *He X., Zhao M., Bi X.Y. et al.* Delayed preconditioning prevents ischemia/reperfusion-induced endothelial injury in rats: role of ROS and eNOS // Lab. Invest. 2013. V. 93, № 2. P. 168–180.
11. *Kolettis T.M.* Coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmia: pathophysiology and treatment // Curr. Opin. Pharmacol. 2013. V. 13. P. 1–8.
12. *Lupi H.E., Gaspar J., Gonzalez P.H. et al.* Reperfusion and postconditioning in acute ST segment elevation myocardial infarction. A new paradigm for the treatment of acute myocardial infarction. From bench to bedside? // Arch. Cardiol. Mex. 2006. V. 76, Suppl. 4. P. 76–101.
13. *World health statistics 2011.* Switzerland: World health organization Press, 2011. 170 p.

Поступила в редакцию 18.02.2013 г.

Утверждена к печати 10.04.2013 г.

Щетинин Пётр Павлович (✉) – аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск)

✉ Щетинин Пётр Павлович, тел. 8-923-409-6460; e-mail: ispp@inbox.ru

ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF DIBORNOL IN THE MODEL OF ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA/REPERFUSION

Shchetinin P.P.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

We studied the antiarrhythmic activity of novel sterically hindered phenols – 4-methyl-2,6-diisobornilphenol (dibornol) in acute myocardial ischemia/reperfusion in male Wistar rats. Left coronary artery occlusion (10 min) in control group induced different ventricular arrhythmia and 23% mortality of animals. Dibornol (p.o. administration 100 mg/kg 24 and 3 hours before ischemia) did not change frequency and kinds of arrhythmia in acute ischemia, but significantly reduced the frequency and serious of arrhythmia in the reperfusion period, decreased the mortality of rats due to lethal arrhythmia.

KEY WORDS: 4-methyl-2,6-diisobornilphenol (dibornol), acute myocardial ischemia/reperfusion, rats, antiarrhythmic activity.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 3, pp. 153–156

References

1. Kaverina N.V. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 1994, no. 6, pp. 12–15 (in Russian).
2. Kogan A.Kh. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 1979, no. 3, pp. 79–81 (in Russian).
3. Logvinov S.V., Plotnikov M.B., Zhdankina A.A. eds. *Morphology – Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2011, vol. 40, no. 6, pp. 43–47 (in Russian).
4. Nifontov E.M., Shikhaliev D.R., Bogachev M.I. *Cardiology*, 2010, no. 12, pp. 4–9 (in Russian).
5. Plotnikov M.B., Ivanov I.S., Smol'yakova V.I. eds. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*, 2010, no. 5, pp. 23–25 (in Russian).
6. Plotnikov M.B., Chernysheva G.A., Smol'yakova V.I. eds. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*, 2009, no. 11, pp. 12–17 (in Russian).
7. *Handbook for experimental (preclinical) studies of new pharmacological agents*. Moscow, Medicine Publ., 2000. 398 p. (in Russian).
8. Ferreira R. The reduction of infarct size – forty years of research. *Rev. Port. Cardiol.*, 2010, vol. 29, no. 6, pp. 1037–1053.
9. Gao J.Y., Yasuda S., Tsuburaya R., Ito Y. et al. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs *in vivo*. *Circ. J.*, 2011, vol. 75, pp. 1843–1851.
10. He X., Zhao M., Bi X.Y. et al. Delayed preconditioning prevents ischemia/reperfusion-induced endothelial injury in rats: role of ROS and eNOS. *Lab. Invest.*, 2013, vol. 93, no. 2, pp. 168–180.
11. Kolettis T.M. Coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmia: pathophysiology and treatment. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2013, vol. 13, pp. 1–8.
12. Lupi H.E., Gaspar J., Gonzalez P.H. et al. Reperfusion and postconditioning in acute ST segment elevation myocardial infarction. A new paradigm for the treatment of acute myocardial infarction. From bench to bedside? *Arch. Cardiol. Mex.*, 2006, vol. 76, suppl. 4, pp. 76–101.
13. *World health statistics 2011*. Switzerland: World Health Organization Press, 2011. 170 p.

Shchetinin Pyotr P. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ Shchetinin Pyotr P., Ph. +7-923-409-6460; e-mail: ispp@inbox.ru