

УДК 615.225:612.824

Денисюк О.М.

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФЛОКАЛІНУ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА МОЗКОВИЙ КРОВОТІК

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

*Гострі порушення мозкового кровообігу є однією з провідних причин смертності та інвалідності. Тому активно ведеться пошук нових речовин, придатних для створення на їх основі нових більш безпечних та ефективних нейропротекторів. У зв'язку з цим нашу увагу привернув новий активатор К<sup>+</sup>-каналів флокалін (N-(-4-дифторметоксифеніл)-N'-1,2,2-триметоприл-N"-ціаногуанідин). Метою нашого дослідження стало дослідити антигіпоксичну дію і вплив на мозковий кровотік в експерименті на щурах. На тваринах з експериментальною гострою гіпоксією було встановлено, що флокаліну (1мг/кг), як і мексидолу (100 мг/кг) властивий антигіпоксичний ефект. Що проявилось статистично достовірним зменшенням летальності і подовженням тривалості життя тварин. Крім того, на інтактних наркотизованих тваринах було встановлено, що флокалін (1 мг/кг), як і вінпоцетин (5 мг/кг) збільшує об'ємну швидкість мозкового кровотоку на тлі помірного зниження артеріального тиску. За вираженістю зазначених ефектів флокалін зрівнявся, а іноді і перевершував референс-препарати. Такі результати вказують на необхідність подальшого вивчення церебропротекторних властивостей флокаліну на предмет створення на його основі нового вітчизняного нейропротектора з політропні властивостями.*

Ключові слова: активатори калієвих каналів, флокалін, гостра гіпоксія, антигіпоксичну дію, об'ємна швидкість мозкового кровотоку

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України за темою «Експериментальне дослідження кардіо- та нейропротекторних властивостей аліциклічних, ароматичних та гетероциклічних сполук» (№ держреєстрації 0109U004812).

### Вступ

Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є однією з провідних причин летальності та інвалідизації. При цьому спостерігається тенденція до значного помолодшання даної патології - третину хворих складають особи працездатного віку [3]. Та, на жаль, на сьогоднішній день проблема лікування інсультів залишається до кінця не вирішеною. На фармацевтичному ринку існує цілий арсенал лікарських препаратів з різними механізмами дії. Проте вони не завжди є достатньо ефективними або мають низку побічних ефектів, що обмежує їх застосування. Це спонукає до пошуку нових речовин із захисною дією на ішемізований мозок, придатних для створення на їх основі нових більш потужних і безпечних лікарських засобів.

В цьому плані нашу увагу привернула група активаторів калієвих каналів, у представників якої описаний захисний вплив на ішемізований мозок [10, 12]. А саме новий вітчизняний препарат флокалін (N-(-4-дифторметоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N"-ціаногуанідин) - фармакологічний активатор аденозинтрифосфатзалежних калієвих каналів сарколеммальної і мітохондріальної клітинних мембран, похідне відомого активатора калієвих каналів пінацидилу. Введення у формулу атому фтору призвело до зменшення токсичності лікарського засобу та збільшення його активності. Так, напівлетальна доза пінацидилу складає 600,0 мг/кг, а у його фторованих похідних – в середньому 2150,0 мг/кг. Крім того фторвуглецевий зв'язок міцніший за водневовуглецевий, що призводить до збільшення протіокиснювальної та термічної стійкості і стабільності молекули,

сповільнення її метаболізму в організмі та, відповідно, збільшення тривалості дії. У препараті якого доведена судинорозширююча дія та захисний вплив на кардіоміоцити та гепатоцити [4, 5]. На сьогоднішній день препарат досліджується на предмет його використання в якості церебропротектора.

### Мета дослідження

Охарактеризувати антигіпоксичну активність флокаліну та його вплив на рівень об'ємної швидкості мозкового кровотоку як одного із можливих механізмів його церебропротекторного ефекту.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконано на 63 нелінійних щурах обох статей з масою тіла 180-200 г в лабораторії кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова з урахуванням вимог належної лабораторної практики (GLP) згідно та рекомендацій Європейської конвенції щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин.

Дослідження антигіпоксичних властивостей виконано на двох моделях: гострої гіпоксії замкнутого простору та гострої циркуляторної гіпоксії [6]. В якості референс-препарату був використаний мексидол, у якого доведена виражена антигіпоксична активність [1, 8]. Для кожної моделі тварини були розподілені на 3 групи: I – щури зі змодельованою патологією без корекції (контроль), II - тварини, які отримували флокалін (1 мг/кг); III - щури, яким вводили мексидол (100 мг/кг) Тварини контрольної групи отримували внутрішньочеревинно еквівалентну кількість 0,9 % розчину NaCl (2 мл/кг). Досліджува-

ні речовини та ізотонічний розчин вводили внутрішньоочеревинно однократно за 60 хв до моделювання патологічного стану.

Гостру гіпоксію замкнутого простору моделювали шляхом розміщення щурів в ізолюваному гермооб'ємі ( $V=0,001\text{ м}^3$ ). Спостереження за тваринами тривало до виникнення у них другого агонального вдиху. Після чого тварини отримували доступ до повітря. Ступінь вираженості антигіпоксичного ефекту у досліджуваних сполук оцінювали за динамікою (у %) показника тривалості життя тварин до другого агонального вдиху відносно контролю.

Гостру циркуляторну гіпоксію моделювали в умовах пропофолового наркозу шляхом накладання лігатур на загальні сонні артерії до біфуркації, зтягування лігатури проводили через добу в умовах вільної поведінки тварин. Спостерігали за прооперованими тваринами протягом 3-х діб, відмічаючи кількість померлих щурів через 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 та 72 год. Критеріями наявності церебропротекторного ефекту слугувала середня тривалість життя щурів (у год) та динаміка (у %) показника їх летальності порівняно з тваринами контрольної групи.

При дослідженні об'ємної швидкості мозкового кровотоку (ОШМК) в якості референс-препарату був використаний вінпоцетин, здатність якого покращувати мозковий кровотік є одним із доведених механізмів його церебропротекторної дії [2]. Тварини були розподілені на 3 групи: I – контроль – тварини, яким вводили 0,9 % розчин NaCl (2 мл/кг), II – тварини, яким вводили флокалін (1 мг/кг), III – тварини, яким вводили вінпоцетин (5 мг/кг). Ізотонічний розчин та досліджувані речовини вводили внутрішньовенно одноразово після визначення фонових показників ОШМК та АТ. Дослідження проводили в умовах пропофолового наркозу. Рівень ОШМК визначали за допомогою флоуметра Transonik Animal Research Floowmeters T-106 Series (USA). Периваскулярний датчик Transonik Floowprobe 1RB1854, накладений на ліву загальну сонну артерію, фіксував швидкість кровотоку в мл/хв. АТ в лівій стегновій ар-

терії визначали цим же прибором за допомогою датчика Pressure Transducer. Результати моніторингу фіксували кожні 5 хв протягом години. Ефективність оцінювали за динамікою (у %) ОШМК та АТ відносно фонових показників, прийнятих за 100 %, а також в порівнянні з контролем та вінпоцетином.

Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Ст'юдента. Вірогідними вважали різницю при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

При моделюванні гіпоксії в умовах замкнутого простору було встановлено, що тривалість періоду до другого агонального вдиху у щурів в контрольній групі в середньому склала  $32,57 \pm 0,84$  хв. При цьому ознаки гіпоксії почали відмічати, починаючи з 8-ої хв у вигляді прискореного дихання. Приблизно на 13-15 хв спостереження фіксували ознаки збудження, яке на 20-25 хв змінювалося загальним пригніченням та боковим положенням тварин. Тоді ж фіксували судомні посмикування.

В групах спостереження в заданих умовах експерименту тривалість життя тварин до другого агонального вдиху становила  $55,86 \pm 0,96$  хв на фоні флокаліну та  $56,57 \pm 1,29$  хв на тлі мексидолу, що вірогідно більше (на 71,51 та 73,68 % відповідно) порівняно із щурами контрольної групи. При цьому поява ознак гіпоксії на фоні досліджуваних сполук, була дещо відстрочена у часі: часте дихання виникало на 10-11 хв спостереження, пізніше виникало збудження, менш виразними були судомні посмикування.

При проведенні дослідження в умовах гострої циркуляторної гіпоксії було встановлено, що більше половини (60 %) щурів контрольної групи загинуло через 4 год після моделювання патології. Саме цей період експерименту ми вважали критичним періодом даного патологічного стану. В подальшому в цій групі показник летальності зростав і на 24 год спостереження становив 10 % (табл. 1).

Таблиця 1.

Вплив флокаліну та мексидолу на летальність ненаркотизованих щурів в умовах гострої циркуляторної гіпоксії ( $n=10$ )

Умови досліджу	Летальність (у %) через								
	1 год	2 год	4 год	6 год	8 год	12 год	24 год	48 год	72 год
Контроль	10	40	60	60	70	90	100	100	100
Флокалін, 1 мг/кг	0	0*	0*	10*	20*	30*	40*	70*	70*
Мексидол, 100 мг/кг	0	0*	10*	10*	10*	20*	40*	60*	60*

Примітка. \* –  $p < 0,05$  відносно контролю

Як видно з табл. 1, в критичний період експерименту на тлі застосування флокаліну спостерігали відсутність летальності щурів та 10 % летальність на тлі мексидолу проти 60 % у контролі. Крім цього досліджувані речовини подовжували тривалість життя щурів в умовах даного експерименту. Так, якщо у контролі 100 % тварин з ГПМК загинуло протягом першої

добі спостереження, то на тлі флокаліну та мексидолу частина тварин зберігала життєдіяльність до кінця експерименту.

Таким чином, оцінюючи результати проведених досліджень на моделях гострої гіпоксії замкнутого простору та гострої циркуляторної гіпоксії, можна зазначити, що флокалін у дозі 1 мг/кг, як і мексидолу в дозі 100 мг/кг, прита-

манна антигіпоксична активність, за величиною якої вони цілком співставлялися. При цьому слід зазначити, що досліджувана сполука за антигіпоксичною дією в 20 разів активніше референс-препарату.

У наступній частині експерименту при дослідженні впливу речовин на мозковий кровотік

у щурів контрольної групи після в/в введення 0,9 % розчину NaCl відмічали прогресуюче зниження ОШМК, показник якої на 60 хв спостереження зменшився в середньому на 29 % від початкового рівня (рис. 1). Така динаміка ОШМК на тлі введення фізіологічного розчину NaCl цілком співпадає з даними літератури.

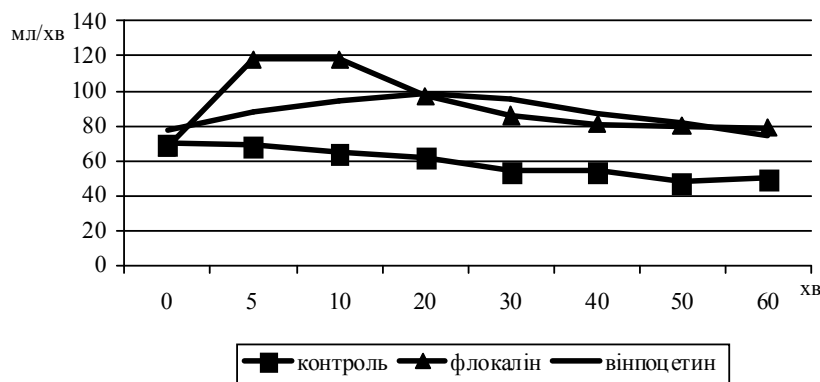


Рис. 1. Вплив флокаліну (1 мг/кг) та вінпоцетину (5 мг/кг) на рівень об'ємної швидкості мозкового кровотоку у інтактних наркотизованих щурів при одноразовому в/в введенні.

Внутрішньовенне введення флокаліну викликало наростаюче збільшення показника мозкового кровотоку як відносно початкового рівня, так і відносно відповідного показника контрольної групи тварин (див. рис. 1).

Максимальний приріст ОШМК на тлі дії досліджуваної сполуки мав місце на 10 хв спостереження і склав в середньому 74 % відносно початкового рівня ( $p < 0,05$ ). В подальшому приріст ОШМК дещо зменшувався, однак, навіть на 60-й хвилині спостереження залишався вищим від початкового рівня в середньому на 16 %. Тривалість стимулюючого впливу флокаліну на мозковий кровотік перевищувала 60 хв.

Після введення вінпоцетину також спостерігалось зростання рівня ОШМК, найбільший приріст показника якої було відмічено на 15 хв досліджу: 29 % відносно початкового показника ( $p < 0,05$ ). В подальшому рівень ОШМК на тлі референс-препарату дещо зменшувався і його приріст практично припинявся відносно початкового показника на 30-й хв після введення препарату (див. рис. 1).

При спостереженні за АТ було відмічено, що введення флокаліну викликало зниження АТ, яке не перевищує 15 % - максимальне зниження було на 14,1 % від початкового рівня на 15-й хвилині досліджу. До кінця досліджу рівень АТ у тварин на тлі флокаліну практично повертався до вихідних значень. Аналогічна динаміка АТ спостерігалась і на фоні введення референс-препарату: максимальне зниження АТ на 12 % мало місце на 20-й хв досліджу.

Отже, оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що флокалін, як і вінпоцетин, притаманний стимулюючий вплив на мозковий кровотік у наркотизованих

щурів, на що вказувало зростання рівня ОШМК на тлі введення обох засобів. При цьому можна відзначити, що флокалін володіє більш виразною стимулюючою дією на кровопостачання головного мозку як за величиною (максимальний приріст ОШМК переважав більше, ніж в 2 рази), так і за тривалістю ефекту - стимулюючий вплив перевищував 60 хв на відміну від референс-препарату, дія якого в зазначений термін спостереження практично припинялася, повертаючись до вихідного рівня.

Співставляючи показники динаміки ОШМК та АТ на тлі дії флокаліну та препарату порівняння, можна зазначити, що стимуляція мозкового кровотоку під дією обох речовин відбувалася на фоні певного зниження АТ. Це свідчить про те, що стимулюючий вплив на мозковий кровотік у флокаліну, як і вінпоцетину, не пов'язаний з підвищенням АТ, а є результатом їх судинорозширюючої дії. Наше припущення знаходить своє підтвердження в літературі [11]. Помірне зниження АТ на тлі флокаліну та вінпоцетину може носити позитивний характер, якщо враховувати, що ішемічні інсульти частіше виникають на фоні підвищеного АТ. З іншого боку, зниження артеріального тиску під впливом флокаліну не перевищує 15 % від вихідного рівня, що відповідає вимогам до нейропротекторів [7]. Тому що суттєве зниження артеріального тиску при інсульті може негативно впливати на церебральну перфузію і знижувати колатеральний кровотік в ішемізованій тканині мозку, що може сприяти збільшенню зони інсульту і утруднює неврологічне відновлення.

## Висновки

Таким чином, можна зазначити, що флокалін притаманна антигіпоксична дія та стимулююча дія на мозковий кровотік, за величиною

якої він співставляється з препаратами порівняння та переважає їх в активності.

Результати проведеного дослідження вказують на доцільність поглибленого вивчення фармакологічних властивостей флокаліну на предмет створення на його основі нового вітчизняного церебропротектора.

### Література

1. Девяткина Т.А. Ругельаторное действие мексидола на уровень гемоглобина при остром стрессе / Т.А. Девяткина, Е.М. Важничая, Н.А. Олейник // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т. 70, № 5. – С. 24–27.
2. Дзяк Л. Эффективность применения кавинтона в лечении церебральных ишемий, обусловленных патологией магистральных сосудов головы // Л.А. Дзяк, Н.И. Бехтерева, Н.В. Шемякина // Международный неврологический журнал. – 2006. – №2 (6). – С.116–122.
3. Зозуля І.С. Сучасний стан проблеми діагностики, перебігу, лікування гострих порушень мозкового кровообігу в поліклінічних умовах (огляд літератури) / І.С. Зозуля, Г.І. Лисенко, І.О. Латоха [та ін.] // Український медичний часопис. – 2011. – №6(86). – С.30–39.
4. Нові фторвмісні активатори аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокалін і тіофлокалін пригнічують кальційіндуковане відкривання мітохондріальної пори в серці щурів / Н.А. Струтинська, Р.Б. Струтинський, С.В. Чорна [та ін.]. // Фізіологічний журнал. – 2013. – Т. 59, № 6. – С. 3611.
5. Мойбенко О.О. Організація промислового виготовлення препарату флокалін - нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора / О.О. Мойбенко, Р.Б. Струтинський, Л.М. Ягупольський [та ін.] // Наука та інновації. – 2009. – Т.5, №1. – С. 80–84.
6. Пощук І експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів / Методичні рекомендації. – Київ, 2002. – 28 с.
7. Руководство по экспериментальному, (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред Р.У. Хабриева. – Москва : ОАО «Медицина», 2005. – 832 с.
8. Ходаківський О.А. Оцінка впливу похідного адамантану (сполуки ЮК-1) на церебральну гемодинаміку в умовах наркозу й гострої церебральної ішемії / О.А. Ходаківський // Патологія. – 2010. – Т.7, №2. – С. 35 – 37.
9. Нечипуренко Н.И. Эффективность препарата «Мексидол» при экспериментальной ишемии головного мозга / Н.И. Нечипуренко, Л.А. Василевская, Т.В. Грибоедова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – приложение № 1. – С. 224–230.
10. Bierbower S.M. Augmentation of M-Type (KCNQ) Potassium Channels as a Novel Strategy to Reduce Stroke-Induced Brain Injury / S.M. Bierbower, F.S. Choveau, [et al.] // J. Neuroscience. – 2015. – vol. 35 (5) – P. 2101–2111.
11. Voitychuk O.I. Effects of fluorinecontaining opener of ATPsensitive potassium channels, pinacidil derivative flocalin, on cardiac

voltagegated sodium and calcium channels / O.I. Voitychuk et al. // NSAP. – 2012. – Vol. 385, № 11. – P. 1095–1102.

12. Zhu H.L. Iptakalim protects against hypoxic brain injury through multiple pathways associated with ATP-sensitive potassium channels / H.L. Zhu, W.Q. Luo, H. Wang // Neuroscience. – 2008. – № 157(4). – P. 884–894.

### References

1. Devjatkina T.A. Rugeljatornoe dejstvie meksidola na uroven' gemoglobina pri ostrom stresse / T.A. Devjatkina, E.M. Vazhnychaja, N.A. Olejnik // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – 2007. – T. 70, № 5. – S. 24–27.
2. Džjak L. Jefferktivnost' primenenija kavintona v lechenii cerebral'nyh ishemij, obuslovlennyh patologiej magistral'nyh posudov golovy // L.A. Džjak, N.I. Behtereva, N.V. Šemjakina // Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal. – 2006. – №2 (6). – S.116–122.
3. Zozulja I.S. Suchasnij stan problemi diagnostiki, perebigu, likuvannja gostrih porušen' mozkovogo krovoobigu v polikliničnih umovah (ogljad literatury) / I.S. Zozulja, G.I. Lisenko, I.O. Latocha [ta in.] // Ukraїns'kij medicnij časopis. – 2011. – №6(86). – S.30–39.
4. Novi ftorvmisni aktivatori adenozintrifosfatčutlivih kalievih kanaliv flokalin i tioflokalin prignichujut' kał'cijindukovane vidkrivannja mitohondrial'noi pori v serci shuriv / N.A. Strutins'ka, R.B. Strutins'kij, S.V. Chorna [ta in.]. // Fiziologičnij žurnal. – 2013. – T. 59, № 6. – S. 3611.
5. Mojbenko O.O. Organizacija promislovogo vigotovlennja preparatu flokalin - novogo vitchiznjanoogo miotropnoogo spazmolitika i kardioprotektora / O.O. Mojbenko, R.B. Strutins'kij, L.M. Jagupol'skij [ta in.]. // Nauka ta innovacij. – 2009. – T.5, №1. – S. 80–84.
6. Poshuk I eksperimental'ne vivčennja potencijnih protigipoksichnih zasobiv / Metodichni rekomendacij. – Kiїv, 2002. – 28 s.
7. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu, (dokliničeskomu) izucheniju novyh farmakologičeskix veshhestv / pod obshhej red R.U. Habrieva. – Moskva : OAO «Medicina», 2005. – 832 s.
8. Hodakivs'kij O.A. Ocinka vplivu poхідnoogo adamantanu (spoluki JuK-1) na cerebral'nu gemodinamiku v umovah narkozu i gostroї cerebral'noi ishemii / O.A. Hodakivs'kij // Patologija. – 2010. – T.7, №2. – S. 35 – 37.
9. Nechipurenko N.I. Jefferktivnost' preparata «Meksidol» pri jeksperimental'noj ishemii golovnoogo mozga / N.I. Nechipurenko, L.A. Vasilevskaja, T.V. Griboedova [i dr.] // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – 2006. – priloženie № 1. – S. 224–230.
10. Bierbower S.M. Augmentation of M-Type (KCNQ) Potassium Channels as a Novel Strategy to Reduce Stroke-Induced Brain Injury / S.M. Bierbower, F.S. Choveau, [et al.] // J. Neuroscience. – 2015. – vol. 35 (5) – P. 2101–2111.
11. Voitychuk O.I. Effects of fluorinecontaining opener of ATPsensitive potassium channels, pinacidil derivative flocalin, on cardiac voltagegated sodium and calcium channels / O.I. Voitychuk et al. // NSAP. – 2012. – Vol. 385, № 11. – R. 1095–1102.
12. Zhu H.L. Iptakalim protects against hypoxic brain injury through multiple pathways associated with ATP-sensitive potassium channels / H.L. Zhu, W.Q. Luo, H. Wang // Neuroscience. – 2008. – № 157(4). – P. 884–894.

### Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ФЛОКАЛИНА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА МОЗГОВОЙ КРОВОТОК  
Денисюк О.М.

Ключевые слова: активаторы калиевых каналов, флокалин, острая гипоксия, антигипоксическое действие, объемная скорость мозгового кровотока

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих причин смертности и инвалидности. Поэтому активно ведется поиск новых веществ, пригодных для создания на их основе новых более безопасных и эффективных нейропротекторов. В связи с этим наше внимание привлек новый активатор  $K^+$ -каналов флокалин (N-(4-дифторметоксифенил)-N'-1,2,2-триметоприл-N"-цианогуанидин). Целью нашего исследования стало исследовать антигипоксическое действие и влияние на мозговой кровоток в эксперименте на крысах. На животных с экспериментальной острой гипоксией было установлено, что флокалин (1 мг/кг), как и мексидолу (100 мг/кг) присущ антигипоксический эффект. Что проявилось статистически достоверным уменьшением летальности и удлинением продолжительности жизни животных. Кроме того, на интактных наркотизированных животных было установлено, что флокалин (1 мг/кг), как и винпоцетин (5 мг/кг) увеличивает объемную скорость мозгового кровотока на фоне умеренного снижения артериального давления. По выраженности указанных эффектов флокалин сопоставлялся, а иногда и превосходил референс-препараты. Такие результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения церебропротекторных свойств флокалина на предмет создания на его основе нового отечественного нейропротектора с политропными свойствами.

### Summary

STUDY OF ANT HYPOXIC PROPERTIES OF FLOKALIN AND ITS INFLUENCE ON CEREBRAL BLOOD FLOW

Denysyuk O. M.

Key words: potassium channels activators, flokalin, acute hypoxia, antihypoxic action, volume velocity of cerebral blood flow.

Acute cerebrovascular accidents are a leading cause of mortality and disability. Searching for new agents to create new more powerful and safe neuroprotective drugs is urgent. Therefore a new representative of activators of  $K^+$ -channels derivatives, flokalin (N-(4-difluoromethoxyphenyl)-N'-1,2,2-trimethylpropyl-N"-cyanoguanidine), is in the focus of our attention. The aim of our research was to assess antihypoxic activity and influence on the volume velocity of cerebral blood flow in experiments on rats. Experiments on rats exposed to modelled acute hypoxia showed flokalin (1 mg/kg) as well as mexidol (100 mg/kg) produces antihypoxic effect. It was manifested by statistically reliably decrease in lethality rate and increase lifespan of the experimental rats. The study demonstrated flokalin (1 mg/kg) as well as vinpocetine (5 mg/kg) increased the volume velocity of cerebral blood flow against the background of a slight decrease in arterial pressure. By the intensity of studied effects, flokalin is comparable with reference drugs, and sometimes, excels in its effectiveness. These results confirm the need for further comprehensive study of flokalin to develop novel in-home cerebroprotective drug with polytrophic pharmacological properties.

УДК 577.115.3:[616.12+616.36]-018:616.12-008.331.1:615.225.2:57.084

*Довгань Р. С., Брюзгіна Т. С., Загородний М. І.*

### ВПЛИВ НІФЕДИПІНУ НА ЗМІНИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРУ ЛІПІДІВ НИРОК ТА МІОКАРДА ПРИ СУМІСНОМУ ЗАСТОСУВАННІ З АНГІОЛІНОМ ТА ЕЛГАЦИНОМ У ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

*У жирнокислотному спектрі ліпідів міокарда та нирок щурів з артеріальною гіпертензією спостерігається збільшення вмісту арахідонової кислоти і суми поліненасичених жирних кислот та одночасним зменшенням вмісту в міокарді пальмітинової жирної кислоти, а в нирках зниження стеаринової і олеїнової за збільшення рівня лінолевої. Метаболічні препарати ангіолін та елгацин при застосуванні у щурів з артеріальною гіпертензією позитивно впливають на відновлення вмісту жирних кислот в тканинах міокарду та нирок. Ніфедипін при сумісному застосуванні з ангіоліном та елгацином нормалізує метаболізм есенціальних жирних кислот у нирках та в міокарді гіпертензивних щурів.*

Ключові слова: ніфедипін, ангіолін, елгацин, артеріальна гіпертензія.

*Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U 009417.*

#### Вступ

Внаслідок неефективного лікування артеріальної гіпертензії (АГ) підвищуються кількість таких ускладнень як інфаркт міокарда, інсульт, хронічна ниркова недостатність, що обумовлює значні медичні, соціальні та економічні проблеми [1,9]. Лікування артеріальної гіпертензії повинне призводити не тільки до зниження артеріального тиску, але й до усунення негативного впливу на органи – мішені та запобігати розвитку ускладнень [10].

Для лікування артеріальної гіпертензії також застосовують антагоністи кальцію, які поєднують у собі високу антигіпертензивну ефективність та викликають мінімальну кількість побічних ефектів. Одним з таких представників дигідроперидинів є ніфедипін [11]. Антагоністи кальцію крім антигіпертензивного впливу гальмують процеси атерогенезу за рахунок корекції ендотеліальної дисфункції, активації антиоксидантних механізмів, пригнічуючи порушення вуглеводного і жирнокислотного обміну [13,17].

Актуальним напрямком медицини та кардіології є впровадження в медичну практику кардіопротекторів, тобто лікарських засобів, які усувають порушення клітинного метаболізму,

іонного гомеостазу й функцій мембран кардіоміоцитів, запобігаючи розвитку незворотних морфологічних змін у міокарді. Тому вченими проводяться дослідження з розробки ефективніших методів фармакотерапії АГ. Одним з таких напрямків є сумісне застосування антигіпертензивних препаратів з метаболічними лікарськими засобами [7].

Одним з патогенетичних чинників розвитку АГ і ішемічною хворобою міокарда є порушення обміну жирних кислот. Зміни жирних кислот корелюють із віком та тривалістю розвитку гіпертензії, ішемічної хвороби міокарда і атеросклерозу. У пацієнтів похилого віку відмічається зниження окислювальної стійкості атерогенних ліпопротеїдів, активність ферментативних ланок антиоксидантної системи [6,8].

В клінічних дослідженнях встановлено, що у осіб із АГ, ішемічної хвороби міокарда та серцевою недостатністю розвивається синдром порушення утилізації міокардом жирних кислот [12]. Це свідчить про те, що дисбаланс обміну жирних кислот відіграє важливу роль у формуванні АГ. В попередніх експериментальних дослідженнях встановлена дія елагової кислоти, небіволулу і периндоприлу на відновлення об-