

УДК 615.31:547.857.4]:615.222.015.4

Самура І.Б., Григор'єва Л.В., Самура Б.А.

МЕХАНІЗМ АНТИАРИТМІЧНОЇ ДІЇ

8-ЗАМІЩЕНИХ 7-В-ГІДРОКСИ- γ -(2'-МЕТИЛФЕНІЛОКСИ) ПРОПІЛКСАНТИНУ

Запорізький державний медичний університет,
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,
Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

Актуальною проблемою сучасної фармації та медицини є пошук нових антиаритмічних засобів, які не викликають побічних ефектів. З метою пошуку нових антиаритмічних лікарських засобів та вивчення певних механізмів їх дії були проведені дослідження антиаритмічної активності 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину на моделях аконітинової, хлоридкальцієвої та адреналінової аритмії. Дослідження виявили, що найбільш перспективна сполука в даному ряду, 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантин в дозі 59,8 мг/кг, зменшувала кількість випадків аритмії, подовжувала латентний період, скорочувала тривалості аритмії, зменшувала відсоток летальних наслідків серед експериментальних тварин. Антиаритмічна активність 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантину перевищувала референс-препарати прокаїнамід та аймалін на даних моделях аконітинової і хлоридкальцієвої аритмії, що свідчить про наявність у цієї сполуки властивостей антиаритміків ІА класу і наявності значної терапевтичної ширини. 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантин, як нетоксична речовина з антиаритмічними властивостями, може бути стати джерелом створення нового високоефективного антиаритмічного препарату.

Ключові слова: метилксантини, адреналін, аритмії, катехоламіни, прокаїнамід, аймалін.

Дана робота є фрагментом НДР ЗДМУ «Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості ксантинових ксенобіотиків», № держ. реєстрації 1Н15.00.02.01.

Вступ

Згідно даних експертів ВООЗ, порушення серцевого ритму є однією з найнебезпечніших маніфестацій патології серцево-судинної системи. В останні десятиліття спостерігається збільшення поширеності серцевих аритмій серед людей працездатного віку в Україні. Різноманітність їх форм, іноді відсутність ефективного лікування, наявність пароксизмів призводить до раптової серцевої (аритмічної) смерті. У 83% випадків її причинами є шлуночкові аритмії, у 17% – брадіаритмії [1, 4, 6]. Значна кількість антиаритмічних засобів, що застосовують в теперішній час, володіє власною аритмогенною активністю, кардіодепресивною дією, завдяки чому фармакотерапія порушень ритму не приводить в ряді випадків до позитивних результатів [8, 10]. В цьому зв'язку актуальною задачею сучасної експериментальної фармакології є пошук нових фармакологічних речовин, які б володіли високою антиаритмічною активністю без кардіодепресивної дії при найменшій виразності побічної дії. Слід зазначити, що спроби створення нових лікарських засобів на основі відомих антиаритміків найчастіше не мали помітного успіху. Майже всі ефективні ААЗ, що відносяться до ІА, ІС, ІІ і ІІІ класів, мають негативну інотропну дію, унаслідок чого фармакотерапія цими препаратами у хворих із систолічною дисфункцією лівого шлуночка найчастіше недостатньо ефективна.

Аритмії можуть бути маніфестацією не тільки захворювання та порушень функцій самого міокарду, але й різноманітних функціональних, електrolітних, нейрогуморальних, і/або нервових

розладів. Робоча класифікація антиаритмічних препаратів, запропонована Vaghan Williams (1984) в модифікації Harrison (1985), базується на електрофізіологічних особливостях впливу антиаритмічних препаратів на ізольований препарат міокарду, враховує механізм дії і відображає весь комплекс їх фармакологічних властивостей.

Викликає особливий інтерес вивчення антиаритмічної, антифібриляторної і кардіопротекторної дії пуринових похідних, які являються природними метаболітами, приймають активну участь в регуляції різноманітних фізіологічних процесів та мають позитивну інотропну дію [11-14]. Проблема пошуку біологічно активних сполук серед похідних метилксантину актуальна і перспективна. Інтерес до метилксантинів як до антагоністів аденозинових рецепторів значно збільшився в останні роки у зв'язку з визначенням важливої ролі аденозину в патогенезі аритмій в експериментах *in vivo* та *in vitro* на моделях експериментальної гіпоксії та інфаркту міокарду. Ендогенний аденозин залучається в патогенез після трансплантаційної брадиаритмії, дисфункції синусового вузлу, які являються частими ускладненнями після пересадки серця і викликають необхідність імплантації постійного електрокардіостимулятора [8-10]. В цьому зв'язку, актуальною проблемою експериментальної фармакології є пошук високоефективних антиаритмічних препаратів з низькою токсичністю та широкою фармакодинамікою.

Увагу дослідників привертають сполуки, механізм дії яких не дозволяє віднести їх до того чи іншого класу антиаритмічних препаратів. Прик-

ладом можуть служити похідні пурину. Похідні пурину є природними метаболітами і беруть активну участь у регуляції різних фізіологічних процесів. У ряді досліджень показано, що деякі похідні пурину виявляють антиаритмічні властивості [5, 7, 11-14].

Мета роботи

Мета роботи – дослідження антиаритмічної активності 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину, та вивчення певних механізмів їх антиаритмічної дії.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом досліджень були 5 сполучень в ряду 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси)пропілксантину (спол. 1-5). Синтез речовин здійснено на кафедрі біологічної хімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету професором Романенко М.І. (зав. кафедри професор Александрова К.В.). Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів, а чистота контролювалась методом тонкошарової хроматографії. ЛД₅₀ обчислювали за методом Літчфілда і Уілкоксона з застосуванням критерію χ^2 . Згідно з класифікацією К.К. Сидорова, всі досліджувані сполуки відносяться до малотоксичних та нетоксичних речовин (ЛД₅₀ = 475,0-1195,0 мг/кг).

Антиаритмічну активність 8-заміщених 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину вивчали на моделях порушення серцевого ритму (аконітиновій, хлорідкальцієвій та адреналіновій) шляхом внутрішньовенного введення аритмогенів: аконітина сульфату у дозі 50 μ г/кг, кальцію хлориду – 250 мг/кг, адреналіну гідротартрату – 220 μ г/кг наркотизованим щурам-самцям (гексенал у дозі 60 мг/кг підшкірно) (n=155) лінії Вістар масою 180-250 г. Як контроль використовували інтактних чи адаптованих тварин, яким внутрішньовенно вводили 0,9% розчин натрію хлориду (0,1 мл/100 г) [2]. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Досліджувані речовини вводили в дозі 0,05 ЛД₅₀ у вигляді 0,75% водяного розчину. Сполуки 1-5 та препарати порівняння прокаїнамід та ай-малін вводили в ефективних дозах за 5 хвилин до моделювання аритмії або на фоні розвиненої

аритмії. В кожній експериментальній групі було 7 піддослідних тварин. ЕКГ реєстрували через 3 хвилини в II стандартному відведенні до 2-ої години включно на апараті ЕЕГП4-02. Підраховували частоту надшлуночкових (фібриляція передсердя, надшлуночкова пароксизмальна тахікардія) і шлуночкових (шлуночкова екстрасистоля, шлуночкова тахікардія, фібриляції шлуночків) скорочень у кожній групі експерименту. Оцінку антиаритмічних властивостей досліджуваних сполук проводили за наступними критеріями: частота випадків та тяжкість аритмії на тлі застосування досліджуваної сполуки, здатність сполуки віддаляти початок аритмії, тривалість життя тварин, відсоток виживаності піддослідних тварин.

Оцінку антиаритмічних властивостей досліджених сполук проводили за наступними критеріями: частота випадків виникнення аритмії на фоні досліджуваних сполук, здатність сполук віддаляти початок аритмії, впливати на тривалість життя досліджуваних тварин, виживаність піддослідних тварин.

Оскільки CaCl₂ та адреналінові аритмії мають переважно адренергічний характер, було досліджено вміст адреналіну, норадреналіну, ДОФА і дофаміну в міокарді до та після застосування досліджуваних сполук. Після декапітації у тварин виймали міокард з грудної клітки та розміщували його у рідкому азоті. Після цього на льоду подрібнювали та готували гомогенат для визначення рівню катехоламінів [3]. Вміст катехоламінів вимірювали спектрофлуориметричним методом на флуориметрі Ф-3, з'єднаному з стабілізатором ВС-9. Статистичну обробку результатів експериментів здійснювали за допомогою програм для медико-біологічних досліджень 3di 7m з пакету BMDP (BMDP Statistical Software).

Результати досліджень та їх обговорення

Після введення щурам аконітину порушення ритму виникали після латентного періоду 142 \pm 18 сек. Розвивалися надшлуночкові і шлуночкові екстрасистоли (94%), порушення атріовентрикулярної провідності, шлуночкова тахікардія (83%) та фібриляція шлуночків (22%). Тривалість порушень ритму склала 7,3 \pm 1,2 хвилин, 89% тварин загинуло, 11% вижило у зв'язку з оборотністю аритмії. Аналіз одержаних результатів на аконітиновій моделі аритмії (табл. 1, рис.1) показав, що деякі 8-заміщені 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропілксантину володіють антиаритмічними властивостями.

Таблиця 1
Антиаритмічна активність 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропілксантину на моделі аконітинових аритмій

Сполука №№	Доза, мг/кг	Латентний період, хвил.	Тривалість аритмій, хвил.	Аритмії	
				всього	ФШ
Контроль	–	2,36 ± 0,3	7,3 ± 1,2	6	6
Прокаїнамід	20,0	4,1 ± 0,12*	4,3 ± 0,3*	1*	0*
Аймалін	2,0	3,82 ± 0,3*	5,3 ± 0,3*	1*	1*
1	36,6	3,1 ± 0,3	5,6 ± 0,85	4	4
2	29,5	4,2 ± 0,4	4,8 ± 0,6	5	4
3	23,8	5,6 ± 0,2*	3,3 ± 0,4*	2*	2*
4	42,3	3,2 ± 0,6	6,7 ± 0,3	1*	0*
5	59,8	6,12 ± 0,12*	2,8 ± 0,6*	1*	0*

Примітка: * – різниця вірогідна при $p < 0.05$.

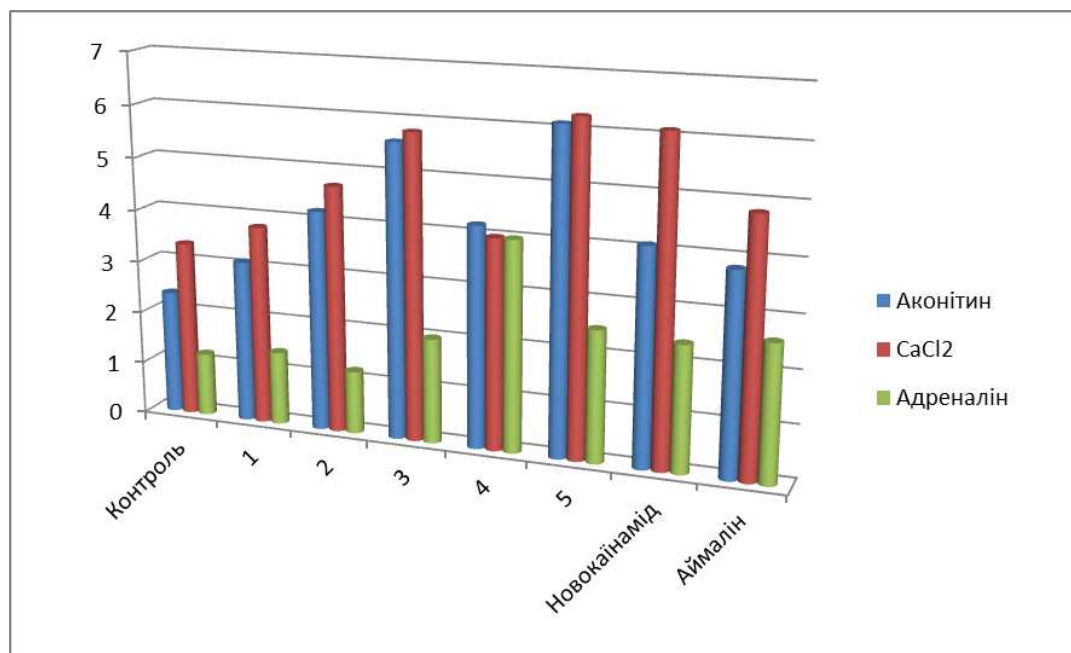


Рис. 1. Вплив 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропілксантину на виникнення аконітинових, CaCl₂ та адреналінових аритмій.

Найбільшу антиаритмічну активність проявила сполука 5, що містить у положенні 8 аміногрупу, яка сприяла більш пізньому початку аритмій, подовжувала латентний період в 1,8 разу. Тривалість аритмії зменшувалась у 2,6 разу у порівнянні з контролем та 1,5 і 1,6 разу у порівнянні з прокаїнамідом та аймаліном відповідно. Встановлено, що профілактичне введення щуром сполуки 5 в дозі 59,8 мг/кг в 100% випадків попереджував виникнення незворотних порушень серцевого ритму у щурів та їх загибель. Так, число злоскісних шлуночкових аритмій знизилось з 83% до 10,6%. Порушення ритму у вигляді екстрасистолії (26,3%) виникали значно пізніше контролю (140±23 сек), тривалість їх була в 2,3 рази меншою (2,7 хвилин) і вони не носили загрозливий для життя характер. Сполука 5 не тільки попереджувала, але й відновлювала ритм і усувала порушення серцевої діяльності, викликані аконітином в 100% випадків через 21±3 секунди з моменту введення препарату в дозі 59,8 мг/кг. Новокаїнамід в дозі 20 мг/кг нормалізував серцевий ритм в 80% випадків, аймалін – в

100% випадків. Антиаритмічна дія сполуки 5 супроводжувалась збільшенням тривалості життя експериментальних тварин. В групах тварин, що отримали сполуки 3 і 5, усі тварини вижили, сполуки 1, 2 і 4 – вижило 50,1–66,7% тварин. Мінімальну антиаритмічну на моделі аконітинових аритмій проявили сполуки 1 та 4, що мають у 8-му положенні N,N-диметиламіновий та метиламінів радикали відповідно. Уведення у восьму позицію N-етиламінового та N-ізоамиламінового радикалів (сполуки 2 і 3 відповідно) затримувало виникнення порушень серцевого ритму у експериментальних тварин в 1,8 та 2,4 рази, що перевершувало недостатньо антиаритмічну дію за цим показником препаратів порівняння аймаліну та прокаїнамід.

Аналіз отриманих результатів показав, що після введення кальцію хлориду через 3,28 ± 0,3 хвилин виникали шлункові аритмії: політопна шлункова екстрасистолія (100% випадків), шлункова тахікардія (66,7%), фібриляція шлуночків (100%), що реєструвались протягом 4-5 хвилин (табл. 2).

Таблиця 2
Антифібриляторна активність 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантину на моделі CaCl₂ аритмій

Сполука №№	Доза, мг/кг	Латентний період, хвил.	Тривалість аритмій	Аритмії	
				всього	ФШ
Контроль	–	3,35 ± 0,3	4,3 ± 1,2	6	6
Прокаїнамід	20,0	6,12 ± 0,4*	3,3 ± 0,4*	2*	0*
Аймалін	2,0	4,82±0,3*	2,1±0,2*	1*	1*
1	36,6	3,8 ± 0,4	3,4 ± 0,3	4	2*
2	29,5	4,7 ± 1,4	3,6 ± 0,8	5	2*
3	23,8	5,8 ± 1,2*	3,0 ± 0,5*	1*	0*
4	42,3	4,0±0,2	3,5±0,4	4	0*
5	59,8	6,27 ± 1,4*	1,8 ± 0,89	0*	2*

Примітка: * – різниця вірогідна при p < 0.05.

На моделі хлоридкальцієвих аритмій виявлено антифібриляторну активність в усіх сполуках, що вивчалися. Профілактичне введення сполук 1-5 затримувало виникнення аритмій і подовжувало латентний період маніфестації аритмій у 1,2–1,8 рази. Серед досліджених 8-заміщених 7-п-хлорбензил-3-метилксантину на моделі хлоридкальцієвої аритмій сполука 4 продемонструвала антифібриляторну активність, що не поступалась референс-препаратам прокаїнамиду та аймаліну.

Після введення кальцію хлориду в перші 30-60 сек розвивалися шлуночкові аритмії: політропна шлуночкова екстрасистоля (75%), епізоди шлуночкової тахікардії (62,5%), фібриляції шлуночків (31,25%), які тривали до 5 хвилин. Попереднє введення 7-п-хлорбензил-8-N-циклогексиламіно-3-метилксантину запобігало розвитку аритмій. Повторне введення кальцію хлориду через 30 хвилин викликало типові для нього порушення ритму.

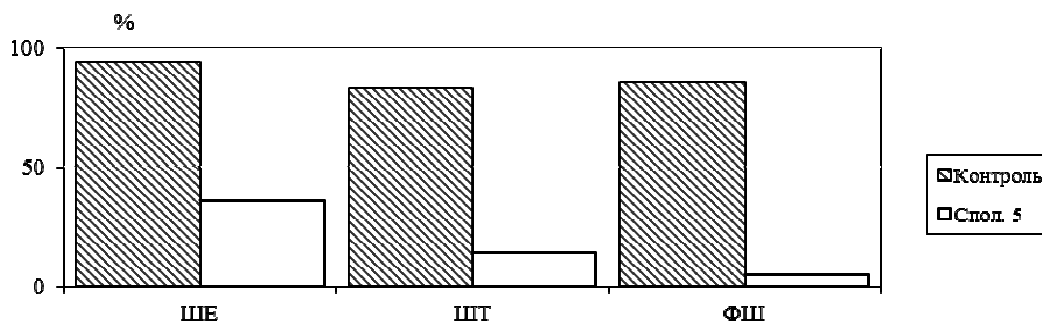
Було встановлено, що сполука 5 виявляє активність на моделях адреналінової (рис. 1, табл.

3). Під впливом адреналіну виникали як надшлуночкові (фібриляція передсердь – 16,7%, надшлуночкова пароксизмальна тахікардія – 11,1%), так і шлуночкові (політопна шлуночкова екстрасистоля – 77,8%, шлуночкова тахікардія – 66,7% та фібриляція шлуночків – 22,2%) порушення ритму (рис.2). Сполука 5 запобігала розвитку аритмій. В окремих випадках відзначали розвиток шлуночкової екстрасистолії (14,3%), що трансформувалися у шлуночкову тахікардію (10%) і фібриляцію шлуночків (5%). Помірну антиаритмічну дію проявила сполука 3, що подовжувала латентний період в 1,6 рази, укорочувала тривалість аритмій (в 2,2 рази) та попереджувала розвиток фібриляції шлуночків в 57,17% випадків. Помірну активність проявила сполука 2, що не попереджувала виникнення аритмії при введенні адреналіну, але декілька підвищувала виживаність піддослідних щурів до 42,9-57,1% (85,7% в контрольному досліді).

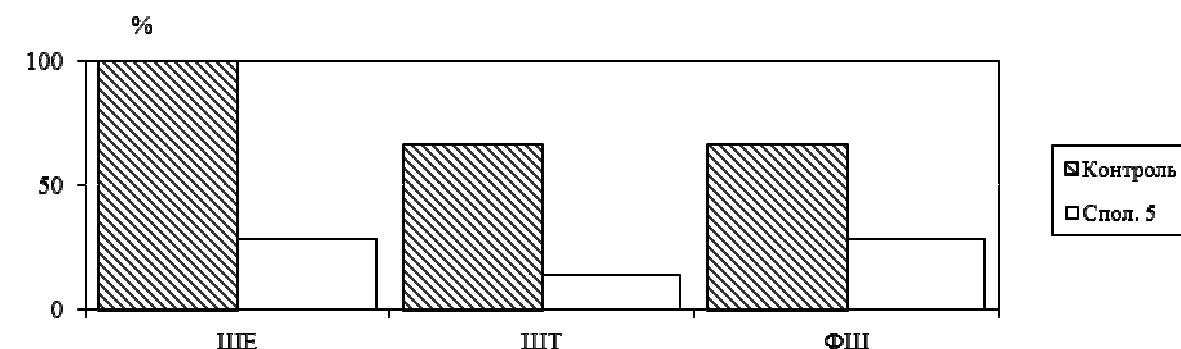
Таблиця 3
Антифібриляторна активність 8-заміщених 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси) пропілксантину на моделі адреналінових аритмій

Сполука №№	Доза, мг/кг	Латентний період, хвил.	Тривалість аритмій	Аритмії	
				всього	ФШ
Контроль	–	1,2 ± 0,3	4,3 ± 0,6	5	5
Новокаїнамід	20,0	2,4 ± 0,2*	3,3 ± 0,4	2*	2*
Аймалін	2,0	2,6 ± 0,3*	2,1±0,2*	1*	2*
1	36,6	1,4 ± 0,12	4,6 ± 0,3	3	3
2	29,5	1,2 ± 0,4	4,2 ± 0,8	5	4
3	23,8	2,0 ± 1,2*	2,0 ± 0,5*	2*	0*
4	42,3	4,0 ± 0,2	4,5±0,4	4	3
5	59,8	2,5 ± 0,4*	1,8 ± 0,89	1*	1*

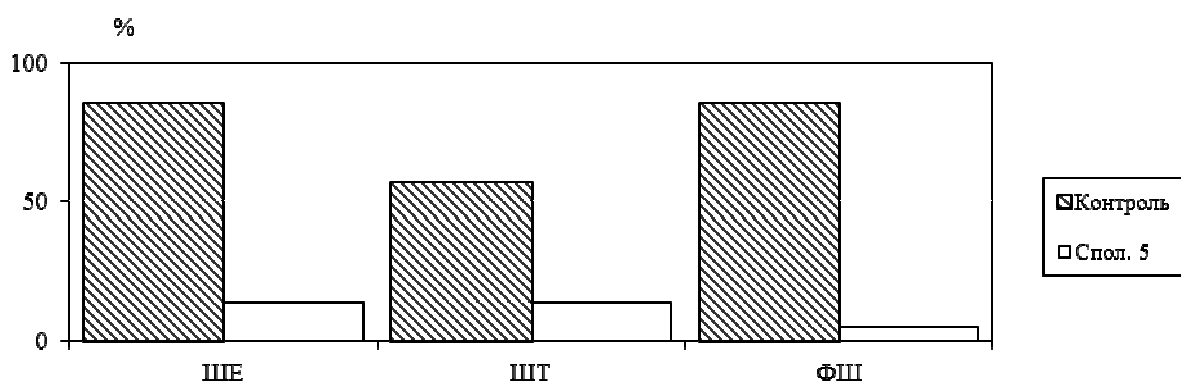
Примітка: * – різниця вірогідна при p < 0.05.



а)



б)



в)

Рис. 2. Вплив 7- β -гідрокси- γ -(2'-метилфенілокси) пропіл-8-аміноксантину (спол. 5) в дозі 59,8 мг/кг на виникнення аконітинових (а), CaCl₂ (б) та адреналінових (в) аритмій. ШЕ – шлуночкові екстрасистоли, ШТ – шлуночкова тахікардія, ФШ – фібриляції шлуночків.

Кількість спостережень в експерименті – не менше 7 тварин у кожній групі.

В окремі серії експериментів, виконаних на інтактних тваринах, наркотизованих гексеналом, ми досліджували вплив сполуки 5 на електрофізіологічні процеси в міокарді. Протягом 30 хвилин після ін'єкції сполуки, що вивчалася, в дозі 59,8 мг/кг статистично значених змін біоелектричної активності міокарду не виявлено. Треба зазначити, що сполука 4 не порушує процесів реполяризації шлуночків, на її фоні тривалість електричної систоли і систолічний показник залишалися стабільними.

Результати цього дослідження свідчать про наявність у сполуки 5 антиаритмічних властивостей, завдяки яким ця сполука метаболітної природи сприяє підвищенню стійкості міокарду до аритмогенних впливів. Важливим моментом являється вплив на кінцеві результати дослідження – смертність та виразність симптоматики. Так, виживаність тварин склала: на моделі аконітинових аритмій – 85%, CaCl₂-індукованих аритмій – 100%, адреналінових аритмій – 85%. Таким чином, сполука 5 виявила не тільки анти-

аритмічні властивості, але й кардіопротекторний ефект на моделях аконітинової, хлоридкальцієвої та адреналінової аритмій. На тлі дії цієї сполуки аритмії або не виникали, або виникали значно пізніше, тривалість їх була меншою і вони носили менш загрозливий для життя характер.

При вивченні вмісту катехоламінів та їх попередників в міокарді інтактних щурів, а також щурів після розвитку CaCl₂ аритмій виявлено підвищення рівню вмісту адреналіну на 78,5%, адреналіну на 125,6%, зниження вмісту дофаміну на 46,7% після уведення аритмогену ($p < 0,05$). Рівень ДОФА ($0,217 \pm 0,12$) вірогідно не змінювався ($p > 0,05$) (табл. 4). Обчислення коефіцієнтів конверсії CaCl₂-індукованої фібриляції шлуночків указує на зміну активності процесів, відповідальних за метаболізм біогенних амінів декарбосилування ДОФА, гідроксилування дофаміну і метилювання норадреналіну. Уведення сполуки 5 перед ін'єкцією CaCl₂ нормалізує як вміст, так і метаболізм біогенних амінів.

Вміст катехоламінів та їх попередників в міокарді при профілактичному уведенні 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантину

Сполука	Доза, мг/кг	Адреналін, мг/кг	Норадреналін, мг/кг	Дофамін, мг/кг	ДОФА, мг/кг
3 + CaCl ₂	29,5±250,0	0,174±0,03**	1,531±0,02**	6,272±0,142**	0,212±0,021
5 + CaCl ₂	59,8±250,0	0,1412±0,2**	1,269±0,04**	6,272±0,122**	0,219±0,031
CaCl ₂	250,0	0,2342±0,04*	2,432±0,06*	3,342±0,171*	0,218±0,015
Контроль	-	0,1312±0,01	1,078±0,05	6,272±0,216	0,217±0,012

Примітка: * вірогідність різниці показників контрольної та дослідних груп (p<0,05);

** вірогідність різниці показників у порівнянні з аритмогеном (p<0,05).

Таким чином, є всі підстави вважати, що механізм дії сполуки 5 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантину складний та обумовлюється не тільки антагоністичною взаємодією з Ca²⁺, але й нормалізацією вмісту в міокарді адреналіну, норадреналіну, дофаміну та втручанням його в активність ферментних систем, що беруть участь в метаболізмі катехоламінів.

Аналізуючи антиаритмічну дію вивчаємої сполуки необхідно відзначити участь кількох механізмів в реалізації її ефектів. Відомо, що в генезі аритмій, викликаних CaCl₂, серцевими глікозидами і адреналіном, лежать спільні механізми підвищення входу іонів Ca²⁺ по повільним каналам в клітину і підвищення його концентрації призводить до підвищення збудливості міокарду [1,3]. Отже, можна припустити, що антиаритмічний ефект пов'язаний з обмеженням надходження Ca²⁺ в клітину або з підвищенням ефективності роботи Ca²⁺-насосів, що виводили надлишок Ca²⁺ з цитоплазми.

Крім того, дія сполуки на моделі адреналінових аритмій, здавалося б, може бути зумовлена зниженням адренореактивності міокарду. Проте, блокатори β-адренорецепторів, так само як і інгібітори Ca²⁺-каналів, мають негативну інотропну дію. Необхідно відзначити збереження інотропної функції міокарду на фоні введення досліджуваної сполуки 5 та відсутність у неї кардіодепресивного ефекту на фоні виразної антиаритмічної дії.

Під впливом аконітину відбувається порушення процесів інактивації швидких Na⁺-каналів, підвищення Na⁺-току починається з потенціалів, близьких до потенціалів покою і, відповідно, знижується електрична стабільність кардіоміоцитів. Отже, аконітинова модель аритмій являється найбільш прийнятною для виявлення у сполуки здібності блокувати Na⁺-канали. Наявність антиаритмічного ефекту у циклогексиламино-3-метилксантину при аконітинових аритміях переконливо свідчить про те, що дія препарату зумовлена блокадою натрієвих каналів. Таким чином, найбільш вірогідним механізмом антиаритмічної дії циклогексиламино-3-метилксантину необхідно визнати блокаду швидких Na⁺-каналів сарколеми кардіоміоцитів та інгібування Na⁺/Ca²⁺-обміну.

Висновки

1. Похідні пурину 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантин та 7-β-

гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-N-ізоламіноксантин (спол. 3 і 5) в дозі 23,8 та 59,8 мг/кг відповідно володіють антиаритмічною активністю, виявляють антифібриляторну і кардіопротекторну дію, підвищують електричну стабільність міокарду.

2. Антиаритмічна активність 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантину перевищувала референс-препарати прокаїнамід та аймалін на моделях аконітинової, хлоридкальцієвої та адреналінових аритмій, що свідчить про наявність у цієї сполуки властивостей антиаритміків IA класу і наявності значної терапевтичної ширини.

3. Механізм антиаритмічної дії 7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантину обумовлений не тільки з блокадою Na⁺ каналів провідної системи міокарду, посереднім інгібуванням виходу K⁺ із клітини і блокуванням внутрішньоклітинного Ca²⁺ депо, але й нормалізацією вмісту катехоламінів та їх попередників в міокарді, поруч з втручанням в активність ферментних систем, що беруть участь в біотрансформації катехоламінів.

Перспективи подальших досліджень

7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропіл-8-аміноксантин, як нетоксична сполука з кардіопротекторними властивостями, може стати джерелом створення нового високоєфективного та антиаритмічного препарату.

Література

1. Митченко Е.И. Актуальные аспекты сердечно-сосудистого риска в городской популяции Украины / Е.И. Митченко, М.Н. Мамедов, Т.В. [и др.] // Межд. журн. сердца и сосуд. забол. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 16-24.
2. Експериментальне вивчення антиаритмічних та антифібриляторних лікарських засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [Н.О. Горчакова, І.С. Чекман, І.А. Зупанець та ін.; За ред. О.В. Стефанова]. – К. : Авіценна, 2001. – С. 210-222.
3. Кочерга В.И. Одновременная экстракция и флюориметрическое определение норадреналина, дофамина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты / В.И. Кочерга, И.В. Опентанова // Вопр. мед. химии. – 1980. – № 1. – С. 81-85.
4. Романюк Л.М. Комплексна оцінка здоров'я населення України / Л.М. Романюк, Н.Є. Федисин // Вісн. соц. гігієни та організації охор. здоров'я України. – 2011. – № 1. – С. 13-18.
5. Самура І.Б. Антиаритмічна активність 8-замещенных 1-метил-7-β-гідрокси-γ-(2'-метилфенілокси)пропілксантина / І.Б. Самура, Л.В. Григор'єва // М-ли XXXII Всеукр. наук-практ. конф. з міжнар. уч. Ліки – людині. Суч. пробл. фармакотерапії і призначення лікарських засобів. - X. : НФаУ, 2015. – С. 345-349.
6. Громова О.И. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий / О.И. Громова, С.А. Александрова, В.Н. Макаренко [и др.] // Креатив. кардиология. – 2012. – № 2. – С. 30-46.
7. DeLago A. Aminophylline for prevention of bradyarrhythmias induced by rheolytic thrombectomy / A. DeLago, M. El-Hajjar, M. Kirnus // J. Invasive Cardiol. – 2008. - № 8 (Suppl A). – P. 9A-11A.

8. Kumral A. Genetic basis of apnoea of prematurity and caffeine treatment response: role of adenosine receptor polymorphisms / A. Kumral, F. Tuzun, D.C. Yesilirmak [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2012. – № 7 (101). – P. e299-e303.
9. Balain M. Management of apnoea and bradycardia in the newborn / M. Balain, S.Oddie // *Pediatrics and Child Health*. – 2014. – № 1 (24). – P. 17-22.
10. Preetham Kumar. Bradyarrhythmias in the Elderly / Kumar Preetham, F.M. Kusumoto, N. Goldschlager // *Clin. Geriatr. Med.* – 2012. – № 4 (28). – P. 703-715.
11. Daoulah A. Sleep apnea and severe bradyarrhythmia - an alternative treatment option: a case report / A. Daoulah, S. Ocheltree, S.M. Al-Faifi [et al.] // *J. Med. Case. Rep.* – 2015. – № 9 (15). – P. 113. – Режим доступу <http://www.jmedicalcasereports.com/content/9/1/113>.
12. Sadaka F. Theophylline for bradycardia secondary to cervical spinal cord injury / F. Sadaka, S.K. Naydenov, J.J. Ponzillo // *Neurocrit. Care*. – 2010. – Vol. 13, № 3. – P. 389-392.
13. Sakamoto T. Sequential use of aminophylline and theophylline for the treatment of atropine-resistant bradycardia after spinal cord injury: a case report / T. Sakamoto, T. Sadanaga, T. Okazaki // *J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 91-96.
14. Sanaei-Zadeh H. Can theophylline be an alternative antidote for amitriptyline toxicity? / H. Sanaei-Zadeh // *Drug Chem. Toxicol.* – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 133.
4. Romanjuk L.M. Kompleksna ocinka zdorov'ja naselennja Ukraini / L.M. Romanjuk, N.E. Fedishin // *Visn. soc. higieny ta organizacii ohor. zdorov'ja Ukraini*. – 2011. – № 1. – S. 13-18.
5. Camura I.B. Antiaritmicheskaja aktivnost' 8-zameshennyh 1-metil-7-β-gidroksi-γ-(2'-metilfeniloksi)propilksantina / I.B. Camura, L.V. Grigor'eva // *M-li HXHII Vseukr. nauk-prakt. konf. z mizhnar. uch. Liki – Ijudini. Such. probl. farmakoterapii i priznachennja likars'kih zasobiv.* – H. : NFaU, 2015. – S. 345-349.
6. Gromova O.I. Sovremennye prediktory zhizneurozhajushhih aritmij / O.I. Gromova, S.A. Aleksandrova, V.N. Makarenko [i dr.] // *Kreativ. kardiologija*. – 2012. – № 2. – S. 30-46.
7. DeLago A. Aminophylline for prevention of bradyarrhythmias induced by rheolytic thrombectomy / A. DeLago, M. El-Hajjar, M. Kirrus // *J. Invasive Cardiol.* – 2008. – № 8 (Suppl A). – R. 9A-11A.
8. Kumral A. Genetic basis of apnoea of prematurity and caffeine treatment response: role of adenosine receptor polymorphisms / A. Kumral, F. Tuzun, D.C. Yesilirmak [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2012. – № 7 (101). – P. e299-e303.
9. Balain M. Management of apnoea and bradycardia in the newborn / M. Balain, S.Oddie // *Pediatrics and Child Health*. – 2014. – № 1 (24). – P. 17-22.
10. Preetham Kumar. Bradyarrhythmias in the Elderly / Kumar Preetham, F.M. Kusumoto, N. Goldschlager // *Clin. Geriatr. Med.* – 2012. – № 4 (28). – P. 703-715.
11. Daoulah A. Sleep apnea and severe bradyarrhythmia - an alternative treatment option: a case report / A. Daoulah, S. Ocheltree, S.M. Al-Faifi [et al.] // *J. Med. Case. Rep.* – 2015. – № 9 (15). – P. 113. – Режим доступу <http://www.jmedicalcasereports.com/content/9/1/113>.
12. Sadaka F. Theophylline for bradycardia secondary to cervical spinal cord injury / F. Sadaka, S.K. Naydenov, J.J. Ponzillo // *Neurocrit. Care*. – 2010. – Vol. 13, № 3. – P. 389-392.
13. Sakamoto T. Sequential use of aminophylline and theophylline for the treatment of atropine-resistant bradycardia after spinal cord injury: a case report / T. Sakamoto, T. Sadanaga, T. Okazaki // *J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 91-96.
14. Sanaei-Zadeh H. Can theophylline be an alternative antidote for amitriptyline toxicity? / H. Sanaei-Zadeh // *Drug Chem. Toxicol.* – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 133.

References

1. Mitchenko E.I. Aktual'nye aspekty serdechno-sosudistogo riska v gorodskoj populjacii Ukrainy / E.I. Mitchenko, M.N. Mamedov, T.V. [i dr.] // *Mezhd. zhurn. serdca i sosud. zabol.* – 2014. – T. 2, № 2. – S. 16-24.
2. Eksperimental'ne vivchennja antiaritmichnih ta antifibriljatornih likars'kih zasobiv // *Doklinichni doslidzhennja likars'kih zasobiv: metodichni rekomendacii* / [N.O. Gorchakova, I.S. Chekman, I.A. Zupanec' ta in.; Za red. O.V. Stefanova]. – K. : Avicenna, 2001. – S. 210-222.
3. Kocherga V.I. Odnovremennaja jekstrakcija i fjujorimetricheskoe opredelenie noradrenalina, dofamina, serotoninina i 5-oksiindoluskusnoj kisloty / V.I. Kocherga, I.V. Opentanova // *Vopr. med. himii.* – 1980. – № 1. – S. 81-85.
1. Mitchenko E.I. Aktual'nye aspekty serdechno-sosudistogo riska v gorodskoj populjacii Ukrainy / E.I. Mitchenko, M.N. Mamedov, T.V. [i dr.] // *Mezhd. zhurn. serdca i sosud. zabol.* – 2014. – T. 2, № 2. – S. 16-24.
2. Sadaka F. Theophylline for bradycardia secondary to cervical spinal cord injury / F. Sadaka, S.K. Naydenov, J.J. Ponzillo // *Neurocrit. Care*. – 2010. – Vol. 13, № 3. – P. 389-392.
3. Sakamoto T. Sequential use of aminophylline and theophylline for the treatment of atropine-resistant bradycardia after spinal cord injury: a case report / T. Sakamoto, T. Sadanaga, T. Okazaki // *J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 2. – P. 91-96.
4. Sanaei-Zadeh H. Can theophylline be an alternative antidote for amitriptyline toxicity? / H. Sanaei-Zadeh // *Drug Chem. Toxicol.* – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 133.

Реферат

МЕХАНИЗМ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ 8-ЗАМЕЩЕННЫХ 7-β-ГИДРОКСИ-γ-(2'-МЕТИЛФЕНИЛОКСИ) ПРОПИЛКСАНТИНА

Самура И.Б., Григорьева Л.В., Самура Б.А.

Ключевые слова: метилксантины, адреналин, аритмии, катехоламины, прокаинамид, аймалин.

Актуальной проблемой современной фармации и медицины является поиск новых антиаритмических средств, которые не вызывают побочных эффектов. С целью поиска новых антиаритмических препаратов и изучения некоторых механизмов их действия, проведено исследование антиаритмической активности 8-замещенных 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенилокси) пропилксантина на моделях аконитиновой, хлоридкальциевой и адреналиновой аритмий. Проведенные исследования показали, что наиболее перспективное соединение в данном ряду, 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенилокси) пропил-8-аминоксантин в дозе 59,8 мг/кг, снижало частоту случаев аритмий, удлиняло латентный период, уменьшало продолжительность аритмий, снижало процент погибших экспериментальных животных. Антиаритмическая активность 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенилокси) пропил-8-аминоксантина превышает таковую референс-препаратов прокаинамида и аймалина на моделях аконитиновой и хлоридкальциевой аритмий, что свидетельствует о наличии у данного соединения свойств антиаритмиков IA класса и наличии достаточно широкой терапевтической ширины. 7-β-гидрокси-γ-(2'-метилфенилокси) пропил-8-аминоксантин, как нетоксичное соединение с антиаритмическими свойствами, может быть перспективным соединением для создания нового высокоэффективного антиаритмического препарата.

Summary

MECHANISM OF ANTI-ARRHYTHMIC ACTION OF 8-SUBSTITUTED 7-β-HYDROXY-γ-(2'-METHYLPHENYLOXY) PROPYLXANTHINES

Samura I.B., Grigorieva L.V., Samura B.A.

Key words: methylxanthines, adrenaline, arrhythmias, catecholamines, procainamide, ajmaline.

An urgent question of current pharmacy and medical science is searching for new anti-arrhythmic agents which would produce no or little side effects. The purpose of the paper was to carry out comparative study of the anti-arrhythmic activity of 8-substituted 7-β-hydroxy-γ-(2'-methylphenyloxy) propylxanthines. The research results have been presented in the article in the models of the cardiac rhythm dysfunctions (aconitine, calcium chloride, and adrenaline). It has been proven that the most effective compound in this row is 7-β-hydroxyl-γ-(2'-methylphenyloxy) propyl-8-aminoxanthine in a conditionally therapeutic dose of 59.8 mg/kg, which decreased the incidence of arrhythmia, has prolonged mean latency period (i.e. the interval

between injection and appearance of the first premature heart beat), reduces the duration of arrhythmia, decreases the percentage of mortality in experimental animals. It has been established that its antiarrhythmic activity exceeds reference medicines as novocainamide and ajmaline on the models of aconitine and calcium chloride arrhythmias indicating that the compound possesses properties of class 1A antiarrhythmics and has a wide therapeutic potential. 7- β -hydroxy- γ -(2'-methylphenoxy) propylxanthines is a non-toxic compound with antiarrhythmic properties which can be regarded as a new highly effective antiarrhythmic medicine.

УДК 616.071+ 616.379-008.64

Ткачук Ю.Л.

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИН ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Робота присвячена питанням вивчення морфофункціональних змін судин гемомікроциркуляторного русла кори надниркових залоз при експериментальному цукровому діабеті та при його корекції. Встановлено, що на 56-у добу протікання експериментального цукрового діабету розвиваються виражені ознаки діабетичної мікроангіопатії, які характеризуються звуженням просвіту артерійол і капілярів та дилатацією венул. Морфологічно діабетична мікроангіопатія проявляється набряком та руйнуванням мембранних структур ендотеліоцитів, потовщенням базальної мембрани, порушенням кровотоку. Щоденні ін'єкції ексенатиду призводять до нормалізації рівнів глюкози і глікозильованого гемоглобіну в крові, відновлення морфометричних показників і ультраструктурної будови стінки судин гемомікроциркуляторного русла різних зон кори надниркових залоз.

Ключові слова: мікроциркуляторне русло, надниркові залози, цукровий діабет, ексенатид.

У статті використано матеріал дисертаційного дослідження, яке виконується відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії «Оптимізація комплексного лікування морфологічних ушкоджень травної, ендокринної та сечостатевої систем при цукровому діабеті» (№ держ. реєстрації 0113U000769).

Вступ

На даний час цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини, що зумовлено широкою поширеністю, клінічним поліморфізмом, тяжкістю ускладнень даного захворювання. Найбільш небезпечним для життя ускладненням ЦД є ураження судин, що розвиваються у 80-100% хворих [1]. Згідно статистичних даних ВООЗ, за останні 90 років смертність від судинних ускладнень зросла із 21,2% до 77% [3]. Тому актуальним є дослідження змін гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) при цукровому діабеті і його корекції ексенатидом. За даними літературних джерел [2, 6, 8], ексенатид є антидіабетичним препаратом-інкретоміметиком, а саме, агоніст глюкагоноподібного пептиду-1. Цими авторами доведено, що даний препарат достовірно підвищує 1-шу і 2-гу фази секреції інсуліну при гіперглікемії, сприяє зменшенню маси тіла хворих, знижує рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, а також діастолічний тиск і підвищує рівень ліпопротеїнів високої щільності [7] у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Проте відсутні дані про вплив цього препарату на судини ГМЦР.

Мета дослідження

Мета дослідження – встановити морфологічні особливості перебудови судин ГМЦР кори надниркових залоз щурів при стрептозотоциновому

ЦД та його корекції.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано статевозрілі щури-самці лінії Вістар, які поділялися на 3 групи: 1 - контрольна (5 тварин), 2 – 6 тварин з модельованим стрептозотоциновим діабетом, 3 – 12 тварин з модельованим стрептозотоциновим діабетом, які отримували антидіабетичну терапію. Експериментальний ЦД (ЕЦД) у тварин 2-ї і 3-ї груп моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотину (розчиненого в 0,1 М цитратному буферному розчині з рН 4,5) в дозі 6 мг на 100 г маси. Контрольній групі тварин у еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер з рН 4,5. Тварини 3-ї групи з 14-го дня розвитку ЦД отримували антидіабетичну терапію: За підгрупа (6 тварин) отримувала ін'єкції ексенатиду (препарат «Баєта») по 0,04 мкг/100 г маси тіла один раз на добу підшкірно, 3б підгрупа - ін'єкції інсуліну гларгіну підшкірно (3 ОД/день). Евтаназію тварин проводили під тіопенталовим наркозом шляхом декапітації з наступним забором крові в пробірку для біохімічних досліджень.

Рівень глюкози визначали з краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми «Ассу-Чес» (Німеччина). Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в крові визначали в сертифікованій лабораторії «Діамеб» за допомогою діагностичного набору «ACCENT-