

М. А. Мохорт, Ю. М. Кутовий

Дослідження захисних ефектів фармакологічного прекондиціонування похідними імідазо[1,2-а]азепінію на функціонування серця щурів *in vivo* за умов регіональної ішемії

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: прекондиціонування міокарда, похідні імідазо[1,2-а]азепінію, ішемія-реперфузія, інфаркт міокарда

Короткі періоди ішемії зменшують пошкодження міокарда, що виникають унаслідок наступних триваліших періодів ішемії. Цей кардіопротекторний ефект називають ішемічним прекондиціонуванням [1]. Встановлено, що феномен прекондиціонування запускається не тільки у відповідь на ішемію, але й під дією фармакологічних агентів. Такий вид прекондиціонування назвали фармакологічним [2]. Хоча процеси на тригерній та медіаторній стадіях прекондиціонування сьогодні ще достеменно невідомі, встановлено, що важливу участь під час ранньої фази прекондиціонування беруть протеїнкінази С і В, MAPK-, PI3K-, ERK1/2 – сигнальні шляхи, NO-синтаза, α_1 -адренорецептори [3]. Подальші дослідження виявили участь α_1 -адренорецепторів у процесах раннього [4–5] та пізнього прекондиціонування [6]. Було встановлено, що мітохондріальні АТФ-чутливі калієві канали (K_{ATP}) також залучені до механізмів прекондиціонування [7]. Наприклад, їхній активатор діазоксид проявляє дію, подібну до ранньої фази ішемічного прекондиціонування [8], а застосування 5-гідроксидеканоату (5HD), блокатора даних каналів, унеможливорює кардіопротекторні ефекти раннього ішемічного та фармакологічного прекондиціонування [9]. Припускають, що мітохондріальні K_{ATP} канали беруть участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу під час запуску ранньої фази прекондиціонування, викликаного активацією α_1 -адренорецепторів [10].

У відділі фармакології серцево-судинних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» ведуться пошуки ефективних сполук, здатних прекондиціувати міокард, серед похідних імідазо[1,2-а]азепінію, синтезованих у тому самому інституті у відділі синтезу фізіологічно активних речовин під керівництвом доктора фарм. наук, професора А. М. Демченка [13]. Попередні дослідження показали, що низка синтезованих сполук ефективно знижували тонус судин на фоні гіперкалієвої констрикції за умов *in vitro* [14]. Зважаючи на попередні дослідження *in silico*, зроблено припущення, що вазодилаторна активність виділених похідних може бути пов'язаною з впливом на мітохондріальні K_{ATP} канали. Було проведено скринінгове дослідження 9 сполук щодо здатності прекондиціувати міокард на моделі ізольованого серця щура і виділено 2 сполуки-лідери під шифрами ІФТ_000280 та ІФТ_000281. У подальших дослідженнях дані сполуки помітно знижували ступінь ушкодження міокарда, спричиненого ішемією-реперфузією, що виражалось в нижчих показниках активності маркерів інфаркту міокарда (лактатдегідрогенази та ізоформи МВ креатинкінази) у серцевому ефлюенті. Беручи до уваги вищевказані факти, ми вирішили провести вивчення кардіопротекторної дії речовин ІФТ_000280 і ІФТ_000281 на моделі *in vivo*, моделюючи регіональну ішемію. У даній роботі наведено результати цих досліджень.

Мета дослідження – вивчити захисні ефекти фармакологічного прекондиціонування похідними імідазо[1,2-а]азепінію

під шифрами ІФТ_000280 і ІФТ_000281 на функціонування серця щурів *in vivo* за умов регіональної ішемії.

Матеріали та методи. В експерименті використано 2 похідних імідазо[1,2-а]азепінію під шифрами ІФТ_000280 та ІФТ_000281. Як препарат порівняння використовували активатор K_{ATP} флокалін [15, 16]. Дослідження проводили на нелінійних білих щурах обох статей масою 150–300 г (розведення ПП «Біомодельсервіс») відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [17]. Досліджувані сполуки вводили *per os* 1 раз на 1 день протягом 3 днів напередодні експерименту. Тваринам контрольної групи вводили таким самим способом фізіологічний розчин. Тварин наркотизували шляхом внутрішньоочеревинного введення уретану з розрахунку 1,5 г/кг. Тваринам у стані хірургічного наркозу здійснювали трахеотомію, проводили катетеризацію лівої сонної артерії (для вимірювання артеріального тиску) та лівого шлуночка (для вимірювання тиску в ньому). Здійснювали моделювання регіональної ішемії шляхом оклюзії лівої коронарної артерії з подальшою реперфузією за штучної вентиляції легень з частотою 60–70 дихальних рухів за 1 хв і дихальним об'ємом 200–300 см³ за допомогою апарата РО-6Р. Для оцінки захисної дії досліджуваних сполук проводили оклюзію лівої коронарної артерії протягом 20 хв з подальшою реперфузією тривалістю 60 хв. Наприкінці реперфузії щурам протягом 1 хв внутрішньовенно вводили 2 % розчин метиленового синього для візуалізації меж ішемізованої ділянки міокарда. Потім серце швидко видаляли, промивали у фізіологічному розчині та розрізали в поперечному напрямку на 5 зрізів однакової товщини. Отримані зрізи фіксували 5 хв у 10 % розчині формаліну. Отримані препарати фотографували під мікроскопом і визначали площу зони інфаркту за допомогою комп'ютерної програми IpSquare 5.0.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили в програмі Statistica 6.0 [18]. Достовірними вважа-

лися значення при $p < 0,05$. Результати, представлені на рисунку, наведено у вигляді змін (y %) відносно контролю.

Результати та їх обговорення. Результати вимірювання показників гемодинаміки за умов експериментальної ішемії-реперфузії міокарда у контрольних та дослідних тварин наведено в таблиці.

Як видно з результатів, наведених у таблиці 1, під час регіональної ішемії в тварин, яким вводили сполуки ІФТ_000280 та ІФТ_000281, спостерігали підвищення системного артеріального тиску ($117,50 \pm 6,73$ %) та ($109,20 \pm 7,49$ %) відповідно, $p < 0,05$, $n = 6$), у той час як у групах тварин із введенням препарату порівняння флокаліну та контрольній групі спостерігали зниження даного показника порівняно з вихідними значеннями (до регіональної ішемії). Флокалін знижував частоту серцевих скорочень у період ішемії ($83,5 \pm 7,29$ %), $p < 0,05$, $n = 6$) порівняно з вихідними значеннями, тоді як досліджувані сполуки не викликали статистично значущої зміни параметра.

Під час ішемії тиск у лівому шлуночку та швидкість скорочення (dp/dt_{max}) і розслаблення (dp/dt_{min}) міокарда у тварин усіх груп знижувалися, але помітної різниці між групами не спостерігали.

У період реперфузії системний артеріальний тиск у тварин усіх досліджуваних груп знижувався, але в групах тварин, яким вводили сполуки ІФТ_000280 та ІФТ_000281 це зниження було меншим ($89,10 \pm 6,11$ %) і ($92,6 \pm 4,19$ %) відповідно, $p < 0,05$, $n = 6$) порівняно з контрольною групою та групою з введенням флокаліну.

Частота серцевих скорочень у групах тварин, яким вводили сполуки ІФТ_000280 та ІФТ_000281, під час реперфузії залишалася стабільною і статистично не відрізнялася від вихідних значень, тоді як у контрольних тварин вона підвищувалася, а в групі флокаліну – навпаки зменшувалася.

Тиск у лівому шлуночку в групах тварин, яким вводили сполуки ІФТ_000280 та ІФТ_000281, був знижений ($94,50 \pm 8,05$ %) та ($96,20 \pm 6,81$ %) відповідно, $p < 0,05$, $n = 6$)

Показники кардіогемодинаміки в щурів за умов ішемії-реперфузії та впливу похідних імідазо[1,2-а]азепінію (% до вихідного значення)

Показник	Експериментальна група	10 хв ішемії	20 хв ішемії	10 хв реперфузії	30 хв реперфузії	60 хв реперфузії
Системний артеріальний тиск	Ішемія (контроль)	81,30 ± 3,19	76,10 ± 9,05	109,30 ± 2,41	88,50 ± 7,26	60,40 ± 8,58
	ІФТ_000280	91,10 ± 3,85	117,50 ± 6,73*	105,10 ± 4,91	94,80 ± 5,39	89,10 ± 6,11*
	ІФТ_000281	89,20 ± 5,54*	109,20 ± 7,49*	100,90 ± 8,36	99,40 ± 8,64*	92,60 ± 4,19*
	Флокалін	95,10 ± 8,03	92,50 ± 4,42	89,30 ± 5,39*	84,10 ± 3,94	78,4 ± 4,49
ЧСС	Ішемія (контроль)	105,60 ± 8,11	114,20 ± 8,63	119,30 ± 8,83	120,20 ± 11,24	118,10 ± 6,92
	ІФТ_000280	101,20 ± 7,75	96,20 ± 8,49	107,10 ± 6,02*	102,30 ± 9,24*	105,90 ± 10,64
	ІФТ_000281	100,10 ± 9,05	93,50 ± 7,91*	101,40 ± 10,21*	97,80 ± 8,17*	102,60 ± 8,73*
	Флокалін	88,20 ± 6,54*	83,50 ± 7,29*	80,10 ± 8,97*	77,90 ± 7,08*	89,10 ± 4,16*
Тиск у лівому шлуночку	Ішемія (контроль)	90,60 ± 7,22	96,20 ± 6,29	108,40 ± 9,53	103,10 ± 8,96	95,10 ± 7,09
	ІФТ_000280	92,80 ± 9,47	90,30 ± 5,81	91,10 ± 8,52*	94,50 ± 8,05*	97,50 ± 7,12
	ІФТ_000281	95,30 ± 6,03	91,80 ± 7,29	93,10 ± 8,09	96,20 ± 6,81	97,60 ± 5,93
	Флокалін	94,10 ± 8,14	96,70 ± 6,13	92,50 ± 8,03*	94,20 ± 9,51*	95,30 ± 9,02
dp/dt _{max}	Ішемія (контроль)	93,40 ± 7,76	92,70 ± 6,94	97,30 ± 7,18	79,20 ± 5,57	71,20 ± 8,84
	ІФТ_000280	92,10 ± 5,33	91,30 ± 7,08	88,10 ± 7,89	93,10 ± 8,12*	89,20 ± 6,07*
	ІФТ_000281	96,10 ± 5,46	90,80 ± 9,15	87,60 ± 6,11*	86,10 ± 5,38	87,40 ± 4,99*
	Флокалін	97,10 ± 8,36	95,10 ± 7,03	83,40 ± 5,79*	85,10 ± 6,82	81,30 ± 7,73
dp/dt _{min}	Ішемія (контроль)	93,60 ± 8,68	94,30 ± 7,41	80,40 ± 8,41	78,80 ± 9,73	77,40 ± 8,04
	ІФТ_000280	93,80 ± 4,67	91,70 ± 8,51	89,10 ± 7,43*	85,90 ± 7,84	86,90 ± 7,62
	ІФТ_000281	95,30 ± 5,69	90,10 ± 6,55	87,20 ± 4,57	87,40 ± 6,41*	88,10 ± 8,09*
	Флокалін	91,10 ± 5,19	89,30 ± 5,85	84,10 ± 4,98	86,40 ± 7,59*	88,10 ± 7,43*

Примітка. Результати наведено у вигляді $M \pm t$, $n = 6$; * $p < 0,05$ відносно контролю.

порівняно зі значеннями контрольної групи ($103,10 \pm 8,96$) %, $p < 0,05$, $n = 6$) та статистично не відрізнявся від такого у групі з введенням флокаліну.

Швидкість скорочення (dp/dt_{max}) і розслаблення (dp/dt_{min}) міокарда в період реперфузії зменшувалася відносно вихідних значень у тварин усіх груп, але в групі з введенням ІФТ_000280 зменшення даних показників було меншим, ніж у інших групах ($89,20 \pm 6,07$) % для dp/dt_{max} та ($86,90 \pm 7,62$) % для dp/dt_{min} наприкінці реперфузії, $p < 0,05$, $n = 6$), у той час як у контрольній групі значення dp/dt_{max} становило ($71,20 \pm 8,84$) %, а dp/dt_{min} – ($77,40 \pm 8,04$) % від вихідних значень.

Таким чином, аналіз зміни показників кардіогемодинаміки під час моделювання регіональної ішемії-реперфузії показав, що відбувається зниження (окрім частоти серцевих скорочень) досліджуваних показників – системного артеріального тиску, тиску у лівому шлуночку, швидкості скорочення (dp/dt_{max}) і розслаблення (dp/dt_{min}) міокарда. Але у тварин, яким вводили сполуки ІФТ_000280 та ІФТ_000281, зниження значень системного артеріального тиску та тиску в лівому шлуночку було меншим, ніж у контрольних тварин, а в групі тварин із введенням ІФТ_000280 спостерігалася стабілізація показників dp/dt_{max} і dp/dt_{min} .

Після гострої регіональної ішемії-реперфузії площа зони інфаркту в тварин контрольної групи становила ($11,30 \pm 2,15$)% від загальної площі лівого шлуночка, тоді як у тварин, яким вводили досліджувані сполуки ІФТ_000280 та ІФТ_000281, ці значення становили $10,7 \pm 2,03$ % і $8,9 \pm 1,35$ % відповідно, або ж порівняно з контрольними значеннями – ($94,70 \pm 6,38$) % та ($78,80 \pm 5,25$) % відповідно (рисунок).

Тобто, сполука ІФТ_000280 не впливала помітно на розмір зони інфаркту, а інше похідне імідазо[1,2-а]азепінію – ІФТ_000281 спричиняло статистично значуще зменшення площі зони інфаркту, хоча цей ефект був виражений менше, ніж за впливу відомого активатора K_{ATP} каналів флокаліну (відношення зони інфаркту до площі лівого



Рисунок. Відношення площі зони інфаркту до площі лівого шлуночка для сердець тварин різних груп, %

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

шлуночка становило ($61,10 \pm 4,13$) % від контрольних значень).

Отже, показано, що досліджені нові хімічні сполуки – похідні імідазо[1,2-а]азепінію під шифрами ІФТ_000280 та ІФТ_000281 під час моделювання гострої регіональної ішемії-реперфузії на щурах продемонстрували ефекти, які можуть сприяти їхній кардіопротекторній дії. Це помірніше зниження артеріального тиску, тиску у лівому шлуночку і скоротливості міокарда та попередження тахікардії порівняно з показником контрольної групи тварин зменшує навантаження на уражене серце і сприяє підтриманню стабільного його функціонування в період ішемії. У результаті сполука ІФТ_000281 сприяла зменшенню зони інфаркту міокарда. Зазначені особливості досліджуваних речовин подібні до дії відомого активатора K_{ATP} каналів флокаліну, що може опосередковано вказувати на участь K_{ATP} каналів у реалізації фармакологічного прекодиціювання.

Висновок

У результаті дослідження захисних ефектів фармакологічного прекодиціювання похідними імідазо[1,2-а]азепінію під шифрами ІФТ_000280 та ІФТ_000281 на функціонування серця щурів *in vivo* було встановлено, що дані речовини стабілізують показники кардіогемодинаміки та запобігають розвитку тахікардії під час ішемії, а сполука ІФТ_000281 сприяє зменшенню розміру зони інфаркту міокарда.

1. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms / M. Zaugg, E. Lucchinetti, M. Uecker [et al.] // *Brit. J. Anaesth.* – 2003. – V. 91. – P. 551–565.
2. Noradrenaline reduces induced arrhythmia in anesthetized rats: involvement of alpha1-adrenoreceptors and mitochondrial KATP channels / A. Imani, M. Faghihi, S. S. Sadr [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2008. – V. 19. – P. 309–315.
3. Alpha-1-adrenoceptor subtype selective regulation of connexin 43 expression in rat cardiomyocytes / D. M. Rojas Gomez, J. S. Schulte, F. W. Mohr [et al.] // *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* – 2008. – V. 377. – P. 77–85.
4. Obligatory role of cardiac nerves and alpha1-adrenergic receptors for the second window of ischemic preconditioning in conscious pigs / R. K. Kudej, Y. T. Shen, A. P. Peppas [et al.] // *Circ. Res.* – 2006. – V. 99. – P. 1270–1276.
5. Alpha-adrenergic receptor stimulation produces late preconditioning through inducible nitric oxide synthase in mouse heart / M. I. Tejero-Taldo, E. Gursoy, T. C. Zhao et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2002. – V. 34. – P. 185–195.
6. Ischemic preconditioning prevents reperfusion heart injury in cardiac hypertrophy by activation of mitochondrial KATP channels / K. G. Rajesh, S. Sasaguri, R. Suzuki [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – V. 96. – P. 41–49.
7. Activation of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels delays ischemia-induced cellular uncoupling in rat heart / Y. L. Shen, Y. Y. Chen, X. D. Wu [et al.] // *Acta. Pharmacol. Sin.* – 2004. – V. 25. – P. 22–28.
8. A role of opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning via activation of protein kinase C in the canine heart / O. Tsukamoto, H. Asanuma, J. Kim [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – V. 338. – P. 1460–1466.
9. The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and post-conditioning by sevoflurane in the rat *in vivo* / D. Obal, S. Dettwiler, C. Favocchia [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2005. – V. 101. – P. 1252–1260.
10. Gao H. Activation of alpha1B-adrenoceptors alleviates ischemia/reperfusion injury by limitation of mitochondrial Ca²⁺ overload in cardiomyocytes / H. Gao, L. Chen, H. T. Yang // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – V. 75. – P. 584–595.
11. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / [Мойбенко О. О., Досенко В. Э., Пархоменко О. М.]. – Киев, Наукова думка. – 2008. – 520 с.
12. Дослідження кардіопротекторних ефектів нового фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів / Р. Б. Струтинський, О. О. Мойбенко, Л. М. Ягупольський [та ін.] // *Фізіологічний журнал.* – 2001. – Т. 47, №2. – С. 16–23.
13. Патент на корисну модель № 73591 «Похідні 1-феніл-3-арил-3-гідрокси-2,3,6,7,8,9-гексагідро-5H-імідазо[1,2-A]азепінію, що проявляють міотропну спазмолітичну активність». З. № у 2012 04579, від 25.09.2012.
14. *Геращенко І.* Токोलітична активність похідних імідазо[1,2-]азепінію / І. Геращенко // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2012. – Т. 31, № 6 – С. 37–41.
15. Кардіопротекторні ефекти флокаліну: відносна роль активації сарколемальних та мітохондріальних КАТФ-каналів / Р. Б. Струтинський, С. М. Пивовар, Л. В. Тумановська, О. О. Мойбенко // *Фізіологічний журнал.* – 2008. – Т. 54, № 6. – С. 15–23.
16. Розробка та підготовка до впровадження нового вітчизняного кардіопротекторного препарату – фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів Флокаліну / О. О. Мойбенко, Р. Б. Струтинський, Л. М. Ягупольський, М. А. Мохорт // *Наука та інновації.* – 2006. – Т. 2, № 4. – С. 114–119.
17. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137.
18. *Лапач С. Н.* Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2002. – 640 с.

М. А. Мохорт, Ю. М. Кутовий

Дослідження захисних ефектів фармакологічного прекодиціювання похідними імідазо[1,2-а]азепінію на функціонування серця щурів *in vivo* за умов регіональної ішемії

У попередніх дослідженнях було проведено скринінг кардіопротекторної активності в нових похідних імідазо[1,2-а]азепінію і виділено дві сполуки-лідери.

Мета дослідження – вивчення захисних ефектів фармакологічного прекодиціювання двох похідних імідазо[1,2-а]азепінію під шифрами ІФТ_000280 і ІФТ_000281 на функціонування серця щурів *in vivo* та за умов регіональної ішемії.

У результаті дослідження кардіопротекторних ефектів цих сполук на моделі *in vivo* за умов регіональної ішемії виявлено, що в тварин експериментальних груп, яким попередньо вводили сполуки ІФТ_000280 та ІФТ_000281, під час ішемії-реперфузії спостерігали стабілізацію функціонування

серця (попередження різкого зменшення скоротливої активності серця в період ішемії та розвитку тахікардії під час реперфузії). Крім цього, сполука ІФТ_000281 сприяла зменшенню зони інфаркту міокарда. Ці ефекти дуже подібні до дії фторвмісного активатора K_{ATP} каналів флокаліну, який використовували як препарат порівняння.

Отримані результати демонструють наявність кардіопротекторних ефектів у досліджуваних сполук, зокрема в ІФТ_000281. Зроблено припущення, що дані ефекти зумовлені запуском процесу фармакологічного прекондиціонування в організмі щурів. Щодо механізмів дії, то факти свідчать про високу ймовірність активації K_{ATP} каналів кардіоміоцитів сполуками ІФТ_000280 та ІФТ_000281.

Ключові слова: прекондиціонування міокарда, похідні імідазо[1,2-а]азепінію, ішемія-реперфузія, інфаркт міокарда

Н. А. Мохорт, Ю. М. Кутовой

Исследование защитных эффектов фармакологического прекондиционирования производными имидазо[1,2-а]азепиния на функционирование сердца крыс *in vivo* в условиях региональной ишемии

В предыдущих исследованиях был проведен скрининг кардиопротекторной активности среди производных имидазо[1,2-а]азепиния и выделено два соединения-лидеры.

Цель исследования – изучение защитных эффектов фармакологического прекондиционирования двух производных имидазо[1,2-а]азепиния под шифрами ИФТ_000280 и ИФТ_000281 на функционирование сердца крыс *in vivo* в условиях региональной ишемии.

В результате исследования кардиопротекторных эффектов этих соединений на модели *in vivo* в условиях региональной ишемии выявлено, что у животных экспериментальных групп, которым предварительно вводили соединения ИФТ_000280 и ИФТ_000281, при ишемии-реперфузии наблюдали стабилизацию функционирования сердца (предупреждение резкого уменьшения сократительной активности сердца в период ишемии и развития тахикардии во время реперфузии). Кроме этого, соединение ИФТ_000281 способствовало уменьшению зоны инфаркта миокарда. Эти эффекты подобны действию фторсодержащего активатора K_{ATP} каналов флокалина, который использовали в качестве препарата сравнения.

Полученные результаты демонстрируют наличие кардиопротекторных эффектов у исследуемых соединений, в частности, у вещества ИФТ_000281. Предполагается, что данные эффекты обусловлены запуском процесса фармакологического прекондиционирования в организме крыс. Если рассматривать механизмы действия, то факты свидетельствуют о высокой вероятности активации K_{ATP} каналов кардиомиоцитов соединениями ИФТ_000280 и ИФТ_000281.

Ключевые слова: прекондиционирование миокарда, производные имидазо[1,2-а]азепиния, ишемия-реперфузия, инфаркт миокарда

М. А. Mokhort, I. M. Kutovyyi

Protective effects of pharmacological preconditioning by imidazo[1,2-a]azepinium derivatives on rat heart function *in vivo* upon regional ischemia

Previous studies had shown the ability of some imidazo[1,2-a]azepinium derivatives to induce cardio-protective effects similar to the effects of myocardial preconditioning. These effects include optimization of contractile activity of myocardium, coronary vessels dilatation and attenuation of ischemia-reperfusion injury. On the basis of previous results we have chosen two leader compounds, namely IFT_000280 and IFT_000281 to investigate their activity on live rat organism (*in vivo*).

The goal of this study was to investigate the protective effects of imidazo[1,2-a]azepinium derivatives IFT_000280 and IFT_000281 on rat heart functioning *in vivo* upon regional ischemia.

Chosen substances after introducing orally into rat organism have led to preventing tachycardia and contractile activity and blood pressure abrupt during ischemia-reperfusion. Besides that, a compound IFT_000281 significantly decreased myocardial infarction area. These effects were similar to floccalin – ATP-dependent potassium channels activator. So it was proposed the involvement channels of this type in the mechanisms of pharmacological preconditioning by IFT_000280 and IFT_000281.

In conclusion, it is clear that new imidazo[1,2-a]azepinium derivatives IFT_000280 and IFT_000281 have marked cardioprotective potential and need to be further investigated.

Key words: myocardium precondition, imidazo[1,2-a]azepinium derivatives, ischemia-reperfusion, myocardial infarction

Надійшла: 9 грудня 2015 р.

Контактна особа: Кутовой Юрій Миколайович, аспірант, відділ фармакології серцево-судинних засобів, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Ежена Потье, м. Київ, 03680. Тел.: +38 044 456 82 90. Електронна пошта: yurakutovyyi@gmail.com.