

© І.А. Зупанець, А.М. Семенов, О.С. Рускін
Національний фармацевтичний університет

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНО ДІ НОВИХ ХІМІЧНИХ СПОЛУК – ПОТЕНЦІЙНИХ КОРЕКТОРІВ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МІОКАРДА В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІЗАДРИНОВОГО МІОКАРДИТУ

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНО ДІ НОВИХ ХІМІЧНИХ СПОЛУК – ПОТЕНЦІЙНИХ КОРЕКТОРІВ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МІОКАРДА В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІЗАДРИНОВОГО МІОКАРДИТУ – У даній роботі наведено результати вивчення фармакологічно ді нових хімічних сполук – потенційних коректорів запальних захворювань міокарда порівняно зі стандартними НПЗП в умовах гострого експериментального альтеративного міокардиту. Встановлено, що найвираженішою кардіопротекторною дією володіють глюкозаміну гідрохлорид та оксаглюкамін. Підтверджено дистрофогенний вплив на міокард НПЗП індометацину та доцільність застосування НПЗП диклофенаку натрію для лікування міокардитів з переважанням альтеративно ланки запалення. Визначено, що глюкозаміну гідрохлорид та оксаглюкамін є перспективними речовинами для подальшого поглибленого вивчення з метою створення на їх основі лікарських засобів з властивостями НПЗП та метаболічних препаратів для лікування запальних захворювань міокарда.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ КОРЕКТОРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗАДРИНОВОГО МИОКАРДИТА – В данной работе приведены результаты изучения фармакологической активности новых химических веществ – потенциальных корректоров воспалительных заболеваний миокарда в сравнении со стандартными препаратами в условиях экспериментального острого альтеративного миокардита. Установлено, что наиболее выраженным кардиопротекторным действием обладают глюкозамин гидрохлорид и оксаглюкамин. Подтверждено дистрофогенное влияние индометацина на миокард и целесообразность использования диклофенака натрия для лечения воспалительных заболеваний миокарда. Определено, что глюкозамин гидрохлорид и оксаглюкамин являются перспективными веществами для дальнейшего углубленного изучения с целью создания на их основе лекарственных средств со свойствами НПВС и метаболіческих препаратов для лечения воспалительных заболеваний миокарда.

STUDYING OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NEW CHEMICAL SUBSTANCES – THE POTENTIAL PROOF-READERS OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE MYOCARDIUM IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL IZADRINE MYOCARDITIS – In the given work the results of studying of the pharmacological activity of new chemical substances – the potential proof-readers of inflammatory diseases of myocardium in comparison with standard preparations in conditions of experimental izadrine myocarditis with prevalence of alterative processes have been resulted. It have been established, that the most expressed cardioprotective actions possess glucosamine hydrochloride and oxaglucomine. It was confirmed the dystrophy influence on internal organs, in particular a myocardium, NSAID Indomethacinum and expediency using of NSAID diclofenac sodium for myocardites treatment with prevalence of alterative part of inflammation. It is certain, that glucosamine hydrochloride and oxaglucomine are perspective substances for the further profound studying with the purpose of creation on their basis drugs with NSAIDs properties and metabolic drugs for treatment the inflammatory diseases of myocardium.

Ключові слова: міокардит, альтеративна ланка запалення, кардіопротекторна дія, глюкозаміну гідрохлорид, похідні аміноцукру D-(+)-глюкозаміну.

Ключевые слова: миокардит, альтеративное воспаление, кардиопротекторное действие, производные аминсахара D-(+)-глюкозамина.

Key words: myocarditis, alterative part of inflammation, cardioprotective action, derivatives of aminosugar D-(+)-glucosamine.

ВСТУП Останнім часом захворювання серцево-судинно системи (ССС) є провідними в структурі загально смертності населення всього світу. В Європі вони складають 56 % від усіх причин жіночо та 43 % – чоловічо смертності [1, 3]. В Україні у 2007 році зареєстровано 53 412,4 хвороб системи кровообігу на 100 тис. осіб та встановлено, що хвороби серцево-судинно системи спричинили 63,0 % від усіх смертей. У загальній кількості кардіологічних хворих 10 % страждає від запальних захворювань міокарда (міокардити, кардіоміопатії тощо) [4, 5, 11]. Для фармакокорекції запальних захворювань міокарда застосовують засоби базисно терапі, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) й препарати метаболічно ді [4, 5, 6, 7, 8]. Базисні та метаболічні препарати різними патогенетичними шляхами сприяють нормалізації порушених функцій серцевого м'язу, але значущо не пригнічують запалення. При застосуванні НПЗП, крім очікуваних терапевтичних ефектів, виникають побічні, зокрема дистрофогенна дія на міокард [4, 5]. Таким чином, важливим для фармакодинаміки кардіопротекторів на основі похідних аміноцукру глюкозаміну є поєднання їх метаболічно ді з протизапальними властивостями, характерними НПЗП [4, 5, 6, 9, 10].

Отже, пошук, створення, вивчення та впровадження в медичну практику нових коректорів запальних захворювань міокарда – високоефективних та малотоксичних лікарських засобів, які б сполучали в свої ді метаболічні та протизапальні властивості, є актуальним.

У світлі вищезазначеного попередньо нами було проведено пошук фармакологічно активних речовин серед похідних аміноцукру D-(+)-глюкозаміну (D-(+)-ГА) та ароматичних кислот (2-N – Фенілантранілово та бензойно), етилових ефірів щавлево кислоти – перспективних як коректори запальних захворювань міокарда, шляхом вивчення їх впливу на перебіг ексудативного запалення лапи у мишей та гостро токсичності сполук, також визначено 21 речовину, які є найефективнішими за антиексудативною дією, малотоксичними та перспективними для подальшого пошуку серед них перспективного та конкурентоспроможного коректора запальних захворювань міокарда.

Метою даної роботи стало вивчення впливу похідних аміноцукру D-(+)-глюкозаміну (D-(+)-ГА) під шифрами: 1.1; 1.2; 1.3; 1.6; 1.7; 1.8; 2.1; 2.5; 2.6; 2.7; 2.9; 3.1; 3.11; 3.13; 3.17; 4.4; 4.17; 5.1; 5.7; 5.17; 5.21,

глюкозаміну гідрохлориду порівняно з такими НПЗП, як диклофенак натрію, індометацин, фенілбутазон, піроксикам та мелоксикам на перебіг ізадринного міокардиту з переважанням альтеративно ланки запалення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Запальне ураження міокарда у щурів спричинили одноразовим внутрішньом'язовим введенням ізадрину в дозі 60 мг/кг [2]. Ізадрин є β-адреноміметиком та сприяє збільшенню частоти серцевих скорочень (ЧСС) і потреби міокарда в кисні, що призводить до розвитку гіпоксії та ішемії міокарда, до аутолізу кардіоміоцитів, активації лізосомальних ферментів, ферментів окиснення, до ацидозу внаслідок порушень в системі лактат-піруват та до розвитку в міокарді типово запальної реакції з переважанням альтерації [2]. Речовини, що вивчалися, та препарати порівняння вводили в дозах ED₅₀ або ED₄₀ за антиексудативною дією в профілактично-лікувальному режимі внутрішньошлунково за 1 год до та протягом 4-х діб поспіль маніфестації міокардиту. На 4-ту добу після відтворення кардіопатології тварин виводили з експерименту. Вплив на міокард кардіотоксину та досліджуваних речовин і препаратів оцінювали за функціональним станом міокарда (показники ЕКГ), визначенням масового коефіцієнта серця (МКС) та

активністю маркерного ферменту цитолізу аспартатамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові [2]. Результати досліджень подано у таблицях 1, 2.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ Установлено, що ізадринний міокардит у щурів групи контрольної патології (КП) проявлявся порушенням функціонального стану міокарда, активацією цитолізу в кардіоміоцитах та запальним процесом в серці (табл. 1, 2). Аналіз змін показників ЕКГ засвідчив, що під впливом ізадрину відбувається порушення функціонального стану міокарда, що проявляється тахікардією (достовірно порівняно з вихідними даними зростання ЧСС на 65,7 ударів за 1 хв), зниженням скоротливо спроможності (СС) міокарда (достовірно порівняно з вихідними даними зниження амплітуди зубця R) та розвитком вираженої ішемії (достовірно порівняно з групою інтактного контролю (ІК) зростання сегмента ST над ізолінією) (табл. 1). Розвиток цитолітичних процесів у міокарді щурів групи КП супроводжувався статистично значущим відносно групи ІК підвищенням у 2,42 раза рівня маркерного ферменту цитолізу АсАТ у СК (табл. 2). На виражений запальний процес в умовах ізадринного міокардиту вказує достовірно порівняно з групою ІК підвищення в 1,3 раза МКС (табл. 2).

Таблиця 1. Динаміка ЕКГ у щурів в умовах ізадринного міокардиту

Умови досліджу	n	Доза, мг/кг		Показники ЕКГ		
		ED ₄₀ (мг/кг)	ED ₅₀ (мг/кг)	ЧСС (ударів за 1 хв), Δ до вихідних даних	R (mV), Δ до вихідних даних	Зростання ST над ізолінією, (мм)
Інтактний контроль	10	–	–	+1,87	–	–
Контрольна патологія	10	–	–	+65,7*	-0,19*	1,97±0,19**
1.1	8	15,0	–	-9,3*	+0,07*	1,45±0,19
1.2	8	20,0	–	+11,4	+0,11	1,58±0,13
1.3	8	–	12,5	+8,7	+0,14	1,7±0,15
1.6	8	5,0	–	-5,9	+0,12	1,35±0,27
1.7	8	12,2	–	-6,2	+0,09	1,49±0,21
1.8	8	12,8	–	-13,6	+0,08	1,81±0,13
2.1	8	–	11,5	+12,3	+0,04	1,87±0,09
2.5	8	–	3,5	-7,4	+0,07	1,64±0,16
2.6	8	14,0	–	+11,7	+0,15*	1,39±0,21
2.7	8	–	11,0	-6,9	+0,14	1,54±0,09
2.9	8	–	16,4	+43,8*	+0,14*	0,87±0,25***
3.1	8	22,3	–	+9,4	+0,08	1,38±0,18***
3.11	8	22,6	–	+11,9	+0,09	1,73±0,20
3.13	8	22,5	–	-7,2	+0,04	1,69±0,07
3.17	8	22,7	–	+12,7	+0,06	1,41±0,2
4.4	8	21,7	–	+11,3	+0,06	1,45±0,19
4.17	8	19,6	–	+4,9	+0,05	1,43±0,18
5.1	8	24,2	–	-2,1	+0,02	1,68±0,008
5.7	8	–	22,5	-9,0	+0,03	1,53±0,17
5.17	8	10,2	–	-3,2	+0,13	1,6±0,14
5.21	8	19,9	–	-7,4	+0,13*	1,68±0,13
Глюкозаміну гідрохлорид	10	–	50,0	-31,2*	-0,067	1,02±0,16***
Диклофенак натрію	8	–	8,0	-36,4*	+0,022	0,91±0,1***
Індометацин	8	–	2,0	-31,8*	+0,13	1,22±0,09***
Фенілбутазон	8	–	60,0	-25,1*	+0,029	0,89±0,15***
Піроксикам	8	–	1,8	-10,2	+0,10	0,85±0,19***
Мелоксикам	8	–	1,0	-4,7	+0,09	1,39±0,2

Примітки: n – кількість тварин у групі; * – розбіжність вірогідна порівняно з вихідними даними (p ≤ 0,05); ** – розбіжність вірогідна порівняно з інтактним контролем (p ≤ 0,05); *** – розбіжність вірогідна порівняно з контрольною патологією (p ≤ 0,05).

Таблиця 2. Динаміка масового коефіцієнта серця та ферментемі у щурів в умовах ізадринного міокардиту

Умови досліджу	n	Доза, мг/кг		МКС (мг/100 г маси тіла)	АсАТ, (ммоль/л•ч)
		ED ₄₀ (мг/кг)	ED ₅₀ (мг/кг)		
Інтактний контроль	10	–	–	0,35±0,016	0,76±0,15
Контрольна патологія	10	–	–	0,44±0,017*	1,84±0,18*
1.1	8	15,0	–	0,45±0,009	1,88±0,14
1.2	8	20,0	–	0,44±0,01	1,73±0,16
1.3	8	–	12,5	0,42±0,014	1,64±0,13
1.6	8	5,0	–	0,42±0,016	1,49±0,16
1.7	8	12,2	–	0,43±0,008	1,81±0,09
1.8	8	12,8	–	0,43±0,009	1,70±0,11
2.1	8	–	11,5	0,42±0,011	1,69±0,09
2.5	8	–	3,5	0,43±0,01	1,91±0,14
2.6	8	14,0	–	0,43±0,006	1,81±0,16
2.7	8	–	11,0	0,44±0,002	2,01±0,13
2.9	8	–	16,4	0,40±0,016**	1,40±0,09**
3.1	8	22,3	–	0,44±0,012	1,74±0,12
3.11	8	22,6	–	0,45±0,016	1,82±0,07
3.13	8	22,5	–	0,44±0,007	2,0±0,11
3.17	8	22,7	–	0,43±0,012	1,94±0,21
4.4	8	21,7	–	0,43±0,014	1,68±0,19
4.17	8	19,6	–	0,44±0,006	1,51±0,18
5.1	8	24,2	–	0,44±0,008	1,64±0,13
5.7	8	–	22,5	0,45±0,011	1,61±0,2
5.17	8	10,2	–	0,43±0,017	1,76±0,15
5.21	8	19,9	–	0,44±0,009	1,89±0,07
Глюкозаміну гідрохлорид	10	–	50,0	0,37±0,012**	1,22±0,08**
Диклофенак натрію	8	–	8,0	0,39±0,013**	1,24±0,13**
Індометацин	8	–	2,0	0,45±0,016	1,55±0,12
Фенілбутазон	8	–	60,0	0,45±0,021	1,29±0,15**
Піроксикам	8	–	1,8	0,40±0,008**	1,25±0,2**
Мелоксикам	8	–	1,0	0,40±0,012**	1,31±0,18

Примітки: n – кількість тварин у групі; * – розбіжність вірогідна порівняно з інтактним контролем ($p \leq 0,05$); ** – розбіжність вірогідна порівняно з контрольною патологією ($p \leq 0,05$).

Аналіз отриманих в ході дослідження даних засвідчує, що з усіх речовин і стандартних препаратів, що вивчалися, виражена кардіопротекторна дія характерна тільки для речовини під шифром 2.9 (надалі під назвою "Оксаглюкамін" або ОГА), глюкозаміну гідрохлориду (ГА·НСІ), диклофенаку натрію та піроксикаму (табл. 1, 2). Під впливом оксаглюкаміну спостерігали тенденцію до зменшення ЧСС, вірогідне порівняно з вихідними даними відновлення СС міокарда (збільшення амплітуди зубця R), статистично значуще порівняно з групою КП зменшення у 2,3 рази проявів ішемі (пригнічення зростання сегмента ST над ізолінією) (табл. 1), у 1,3 рази – цитолітичних процесів (за рівнем АсАТ) та у 1,2 рази – запальної реакції в міокарді (за значенням МКС) (табл. 2). Глюкозаміну гідрохлорид достовірно до вихідних даних зменшував ЧСС, а також як і ОГА, сприяв достовірному порівняно з вихідними даними відновленню СС міокарда, статистично значущому порівняно з групою КП зменшенню у 2 рази – проявів ішемі (табл. 1), у 1,5 рази – активність цитолізу та у 1,2 рази – запального процесу в міокарді (табл. 2). Стандартні препарати "Диклофенак натрію" та "Піроксикам" проявляли рівновиряжену кардіопротекторну активність, яка віддзеркалилась у вірогідному відповідно до вихідних даних зниженню ЧСС і відновленню СС міокарда, у достовірному порівняно з КП зниженні майже у 2 рази ішемічних процесів

(табл.1), у 1,5 рази – цитолітичних проявів та у 1,1 рази – запальної реакції в міокарді (табл. 2). Фенілбутазон та індометацин покращували функціональний стан міокарда за рахунок купірування тахікардії та нормалізації СС міокарда (вірогідно до вихідних даних зниження ЧСС та амплітуди зубця R) (табл. 1), що сприяло зменшенню навантаження на міокард та приблизно у 2 рази ішемізації серця (статистично значуще порівняно з КП пригнічення зростання сегмента ST над ізолінією) (табл. 1). Але індометацин не сприяв припиненню цитолізу та не проявляв протизапальної дії (табл. 2), а фенілбутазон тільки пригнічував у 1,4 рази порівняно з КП активність цитолітичних процесів, не проявляючи протизапальних властивостей (табл. 1). Для селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикаму взагалі не характерна кардіопротекторна дія: проявляючи протизапальні властивості мелоксикам не пригнічує активність цитолізу (табл. 2) і не відновлює функціональну активність міокарда (табл. 1).

За вищевикладеним аналізом отриманих результатів можна зробити висновок про те, що найвираженішу кардіопротекторну дію проявляє глюкозаміну гідрохлорид та оксаглюкамін, за вираженістю якої вони мають перевагу над стандартними НПЗЗ піроксикамом, фенілбутазоном та індометацином, та є перспективними для поглибленого вивчення з метою створення на їх основі лікарських засобів із властивостями НПЗЗ

та метаболічних препаратів для лікування міокардитів. Також отримані результати підтверджують дистрофогенний вплив на внутрішні органи, зокрема міокард НПЗЗ індометацину та доцільність застосування НПЗЗ диклофенаку натрію для лікування міокардитів з переважанням альтеративно ланки запалення.

ВИСНОВКИ 1. За результатами вивчення фармакологічно діючих нових хімічних сполук – потенційних коректорів запальних захворювань міокарда в умовах експериментального іздринного міокардиту з переважанням альтеративних процесів встановлено, що найвираженішою кардіопротекторною дією володіють глюкозаміну гідрохлорид та оксаглюкамін.

2. Підтверджено дистрофогенний вплив на внутрішні органи, зокрема міокард, НПЗЗ індометацину та доцільність застосування НПЗЗ диклофенаку натрію для лікування міокардитів з переважанням альтеративно ланки запалення.

3. Визначено, що глюкозаміну гідрохлорид та оксаглюкамін є перспективними речовинами для подальшого поглибленого вивчення з метою створення на їх основі лікарських засобів із властивостями НПЗЗ та метаболічних препаратів для лікування запальних захворювань міокарда.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбась І.М. Динаміка епідеміологічної ситуації щодо артеріально гіпертензії (20-річне спостереження) / І.М. Горбась / Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 2. – С. 29-33.

2. Горчакова Н.О., Чекман І.С., Зупанець І.А. та ін. Експериментальне вивчення антиаритмічних та антифібриляторних лікарських засобів: у кн. "Доклінічні дослідження лікарських

засобів (методичні рекомендації)" / За редакцією член.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 210-222.

3. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2003) // Серце і судини. – 2004. – № 1. – С. 17-23.

4. Зупанець І.А. Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине: Дисс. ... докт. мед. наук. – Купавна, 1993. – 90 с.

5. Коваленко В.Н. Новые возможности антиревматической терапии на основе нестероидных противовоспалительных средств: мат. наук.-практ. конф. "Актуальні питання медицини", присвячено 30-й річниці Центрального госпіталю МВС України. – К., 1997. – С. 5-6.

6. Actis-Goretta L. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods / L. Actis-Goretta, J.I. Ottaviani, C.G. Fraga et al. // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2006. – Vol. 54, № 1. – P. 229-234.

7. Akao M. Differential actions of cardioprotective agents on the mitochondrial death pathway / M. Akao, B. O'Rourke, H. Kusuoka et al. // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92, № 2. – P. 195-202.

8. Edeas M. Future of Antioxidants Applications in Human Health: Third International Conference on Polyphenols applications in Nutrition and Health, October 26-27, 2006, St Julian / M. Edeas. – Malta : ISANH, 2006 – P. 47.

9. Gamaley I.A. Roles of reactive oxygen species signalling and regulation of cellular functions / I.A. Gamaley, I.V. Klyubin // Inter. Rev. Cytol. – 1999. – Vol. 188, № 4. – P. 203-255.

10. Garcha-Saura M.F. Effects of chronic quercetin treatment in experimental renovascular hypertension / M.F. Garcha-Saura, M. Galisteo, I.C. Villar et al. // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2005. – Vol. 270, № 1-2. – P. 147-155.

11. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardio-myopathies // Brit. Heart. J. – 2000. – Vol. 44. – P. 672-673.

Отримано 21.04.10