

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТОКСИДОЛА В КОРРЕКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ, В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д. С. Блинов<sup>1</sup>, Л. Н. Сернов<sup>2</sup>, Е. В. Блинова<sup>1</sup>, В. П. Балашов<sup>1</sup>, Е. Д. Гогина<sup>1</sup>, Л. В. Ванькова<sup>1</sup>, С. Я. Скачилова<sup>2</sup>, А. Б. Лебедев<sup>1</sup>, Л. А. Белова<sup>1</sup>

В результате изучения эффектов нового цитопротектора этоксида у животных с нарушением мозгового кровообращения установлено, что вещество при внутривенном введении восстанавливает автоматию водителя ритма, проводимость в предсердиях и атриовентрикулярном соединении, рефрактерность атриовентрикулярного соединения, нарушенные вследствие острой церебральной ишемии. Соединение не угнетает инотропную функцию сердца кошек, ограничивает размеры зоны некроза у крыс с инфарктом миокарда, протекающем на фоне дефицита мозгового кровотока.

**Ключевые слова:** этоксидол, церебральная ишемия, гемодинамика, электрофизиологические эффекты

### ВВЕДЕНИЕ

Этоксидол — новое отечественное соединение из группы производных 3-гидроксипиридина, показавшее в эксперименте высокую эффективность в лечении и профилактике поражений сердечно-сосудистой системы ишемического характера [3]. Активность этоксида как средства, обладающего цитопротекторным действием, сопоставима с активностью его химического гомолога — мексидола [3]. При этом для этоксида свойственна высокая гемодинамическая безопасность [1], сочетающаяся с антиишемическим эффектом и противоритмическим действием [7], механизмом реализации которых служат антиоксидантная активность и способность модулировать обмен катехоламинов на уровне миокарда [3, 7]. Представленный спектр фармакологического действия этоксида диктует целесообразность его изучения в качестве средства коррекции цереброкардиального синдрома, что и является целью настоящей работы.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали субстанцию этоксида [3-гидрокси-6-этил-2-метилпиридина малат] (ОАО ВНИЦ БАВ, Россия). Острую церебральную ишемию воспроизводили двухсторонней перевязкой сонных артерий: одну сонную артерию перевязывали полностью, кровоток во второй ограничивали под контролем расходомера крови (датчики С1-С2, Россия) до двукратного снижения показателя ударного объема дистальнее места окклюзии. Влияние этоксида на возбудимость, рефрактерность предсердий и желудочков, автоматию водителя сердечного ритма, проводимость волны возбуждения по предсердиям, ат-

риовентрикулярному соединению и желудочкам изучали в опытах на половозрелых, наркотизированных тиопентал-натрием (50 мг/кг внутривенно) и переведенных на управляемое дыхание кошкам с острым нарушением мозгового кровообращения по методу [4]. Стимуляцию сердца проводили с помощью кардиостимулятора “Кордэлектро” (Латвия) посредством платиновых электродов, наложенных на предсердия и желудочки. Регистрацию электрограммы осуществляли при помощи самописца ЭЛКАР-2А (Россия). Этоксидол ( $n = 7$ ) вводили в дозе (6,7 мг/кг внутривенно), пропорциональной показателю LD<sub>50</sub>, определенному при внутривенном введении у мышей с учетом правил межвидового переноса доз [8]. Контрольную группу составили 10 животных.

Влияние этоксида на сократимость миокарда изучено в острых опытах на кошках с церебральной ишемией. Уровень внутривенного и артериального давления регистрировали при помощи датчиков давления Bentley (Великобритания) на самописце фирмы “Ugo Basile” (Италия) и прямым методом Людвиг при помощи открытого ртутного манометра. Исследуемое соединение вводили внутривенно после регистрации исходных показателей гемодинамики.

Изучение влияния этоксида на объем поражения сердца при экспериментальном инфаркте миокарда, протекающем у крыс с острым нарушением мозгового кровообращения, выполнено дифференциальным индикаторным методом Л. Н. Сернова и В. В. Гацуря [5, 6]. Эксперимент проводили на крысах линии Вистар, наркотизированных тиопентал-натрием внутривенно (40 мг/кг). В опытах использовали трифенилтетразолий хлорид и эванс синий производства “Sigma” (Швейцария).

На всех экспериментальных моделях в качестве препарата сравнения использовали рибоксин (“ICN-Полифарм”, Россия) — 9-β-D-рибофуранозилгипоксантин — в виде официального 2 % раствора в ампулах по 10 мл.

<sup>1</sup> Медицинский институт Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева, 430005, Саранск, ул. Большевикская, 68.

<sup>2</sup> Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Московская область, Старая Купавна.

Таблица 1. Динамика электрофизиологических параметров сердца кошек с церебральной ишемией на фоне введения этокси-дола и рибоксина

Параметры	Серия	В % к исходным данным через		
		10 – 20 мин	20 – 30 мин	40 – 50 мин
Интервал РР	Контроль	111 ± 6	121 ± 4	128 ± 5
	ОЦИ	103 ± 2	110 ± 1*	137 ± 4
	Рибоксин	110 ± 5	110 ± 3*	108 ± 7 <sup>a</sup>
	Этоксидол	105 ± 6	120 ± 7	130 ± 10
ВВФСУ	Контроль	112 ± 3	123 ± 4	129 ± 4
	ОЦИ	104 ± 3	112 ± 2*	148 ± 5*
	Рибоксин	105 ± 10	114 ± 3	111 ± 7 <sup>a</sup>
	Этоксидол	110 ± 7	116 ± 9	132 ± 7
Зубец Р	Контроль	100	100	100
	ОЦИ	98 ± 4	97 ± 4	97 ± 4
	Рибоксин	102 ± 6	102 ± 8	102 ± 8
	Этоксидол	100 ± 6	100 ± 8	100 ± 8
Интервал PQ	Контроль	102 ± 2	100	100
	ОЦИ	103 ± 4	103 ± 2	100
	Рибоксин	101 ± 7	93 ± 5	93 ± 5
	Этоксидол	105 ± 7	104 ± 7	103 ± 3
Интервал QRS	Контроль	103 ± 3	103 ± 3	103 ± 3
	ОЦИ	97 ± 3	97 ± 3	118 ± 2*
	Рибоксин	100	100	100 <sup>a</sup>
	Этоксидол	100	100	104 ± 3 <sup>a</sup>
ЭРП предсердий	Контроль	102 ± 3	107 ± 3	106 ± 3
	ОЦИ	100 ± 4	104 ± 10	110 ± 5
	Рибоксин	101 ± 5	101 ± 6	103 ± 6
	Этоксидол	111 ± 7	117 ± 9	120 ± 10
ЭРП атрио-вентрикулярного узла	Контроль	108 ± 7	114 ± 6	119 ± 6
	ОЦИ	97 ± 7	93 ± 6*	99 ± 16
	Рибоксин	100 ± 3	94 ± 3*	99 ± 2*
	Этоксидол	106 ± 3	111 ± 3 <sup>a</sup>	121 ± 7
ЭРП желудочков	Контроль	103 ± 4	108 ± 4	114 ± 7
	ОЦИ	105 ± 9	112 ± 7	120 ± 10
	Рибоксин	106 ± 5	106 ± 8	107 ± 5
	Этоксидол	109 ± 5	106 ± 6	111 ± 4
Порог возбуждения предсердий	Контроль	100	100	94 ± 4
	ОЦИ	92 ± 2*	92 ± 2*	99 ± 2
	Рибоксин	106 ± 3	90 ± 3*	98 ± 3
	Этоксидол	106 ± 7	109 ± 3 <sup>a</sup>	108 ± 12
Порог возбуждения желудочков	Контроль	100	100	100
	ОЦИ	93 ± 2	93 ± 3*	97 ± 4
	Рибоксин	100 ± 2	100 ± 10	102 ± 4
	Этоксидол	98 ± 2	98 ± 2	102 ± 7

**Примечание.** \* — различия с контролем достоверны при  $p < 0,05$ ; <sup>a</sup> — различия с группой животных с ОЦИ достоверны при  $p < 0,05$ ; ЭРП — эффективный рефрактерный период, ВВФСУ — время восстановления функций синусового узла, ОЦИ — острая церебральная ишемия.

Результаты исследования подвергали статистической обработке с использованием стандартных статистических пакетов программ Excel, Statistics 5,5 для Windows XP. Достоверность изменений электрофизиологических параметров оценивали методом t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок [2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Электрофизиологические исследования на кошках (табл. 1) показали, что острая церебральная ишемия индуцирует кратковременное повышение автоматизма синусного узла с последующим его подавлением, уменьшение рефрактерности атриоventрикулярного соединения и повышение возбудимости миокарда предсердия и желудочка на протяжении 20 – 40 мин опыта, что обусловлено, в первую очередь, дезорганизацией центральных звеньев вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы [7]. Профилактическое внутривенное введение животным исследуемых соединений приводит к тому, что этоксидол, в отличие от препарата сравнения рибоксина, восстанавливает до уровня интактных животных атриоventрикулярное проведение, проводимость по всем отделам сердца на фоне снижения возбудимости предсердия и желудочка.

На следующем этапе работы представляло интерес изучить динамику сократимости миокарда кошек с нарушением мозгового кровообращения. В контроле перевязка сонных артерий не приводила к негативным изменениям гемодинамики у подопытных животных (табл. 2). Напротив, мы регистрировали тенденцию к повышению сократительной функции сердца. Следует подчеркнуть, что рост сократимости по сравнению с исходным значением наблюдался, начиная с 20-й минуты наблюдения за животными. Введение субстанции этоксида в дозе 6,7 мг/кг через 20 мин после начала мозговой ишемии статистически достоверно вызывало развитие положительного инотропного действия, что можно рассматривать как несомненный положительный эффект, в отличие от рибоксина, у которого положительного инотропного эффекта мы не регистрировали.

Поскольку ишемическое поражение сердца нередко протекает на фоне нарушения мозгового кровообращения, мы изучили эффективность этоксида, вводимого внутривенно в эквитоксической дозе, по ограничению ишемического поражения сердца у крыс с острым нарушением мозгового кровообращения (табл. 3). Мозговая ишемия индуцировала гибель 33 % экспериментальных животных в течение 4 ч после окклюзии коронарной артерии, а также изменение размеров зон ишемии и некроза при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс: статистически достоверно увеличивался размер зоны некроза, объем ишемического повреждения миокарда также принимал тенденцию к росту. Соотношение размеров зон некроза и ишемии оставалось в пределах значений контрольной группы животных без ишемии мозга (табл. 3).

Рибоксин ограничивает альтеративные процессы в миокарде преимущественно за счет уменьшения размера зоны некроза. Этоксидол, в отличие от препаратов сравнения, статистически достоверно изменяет размеры как зоны повреждения, так и отношение размеров зон ишемии и некроза при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс с нарушением мозгового кровообращения (табл. 3).

Таким образом, по совокупности фармакологических эффектов, полученных при внутривенном введении эток-

Таблица 2. Динамика сократимости миокарда при введении этоксида в условиях острой ишемии головного мозга у кошек ( $n = 6$ )

Соединение (препарат)	Доза	ОЦИ	Время наблюдения после ОЦИ, мин				
			10	20	30	40	50
$dP/dt_{max}$ в % к исходным величинам							
Контроль	–	94 ± 9	92 ± 3	102 ± 8	103 ± 9	107 ± 5	102 ± 7
Рибоксин	15 мг/кг	98 ± 4	97 ± 5	98 ± 6	96 ± 7	95 ± 8	91 ± 11
Этоксидол	6,7 мг/кг	97 ± 1	106 ± 2*	104 ± 1	109 ± 1	100 ± 3	107 ± 5

**Примечание.** ОЦИ — острая церебральная ишемия, \* — различия при сравнении с контролем достоверны при  $p < 0,05$ .

Таблица 3. Влияние этоксида на размеры зон ишемии и некроза у крыс с инфарктом миокарда и острой ишемией головного мозга

Препарат	Доза, мг/кг	$n$	Зона некроза к ОММ, %	Зона ишемии к ОММ, %	Зона ишемии к зоне некроза в %
Контроль-1	–	7	34,0 ± 2,6	22,0 ± 2,0	64,7 ± 2,3
Контроль-2 <sup>a</sup>	–	9 <sup>b</sup>	46,0 ± 2,5*	27,0 ± 2,6	58,7 ± 2,5
Рибоксин	15,0	7	44,0 ± 3,6	21,0 ± 3,3	47,7 ± 3,4
Этоксидол	14,2	6	30,8 ± 3,2**	21,5 ± 2,6	69,8 ± 2,7**

**Примечание.** ОММ — общая масса миокарда, <sup>a</sup> — контрольная группа животных с острой церебральной ишемией; \* — отличия от группы контроль-1 достоверны при  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup> — в контроле-2 регистрировали гибель 2 крыс в ранний постинфарктный период. \*\* — отличия от контроля-2 достоверны при  $p < 0,05$ .

сидола лабораторным животным с нарушением мозгового кровообращения, можно сформулировать ряд положений. Во-первых, этоксидол проявляет свойства модулятора тонуса вегетативной нервной системы при транзиторном нарушении мозгового кровообращения, что на уровне миокарда реализуется посредством изменений процессов возбудимости, проводимости и автоматии. Во-вторых, изученное вещество оказывает положительный инотропный эффект. И, в-третьих, в условиях формирования инфаркта миокарда у крыс с дефицитом мозговой перфузии статистически достоверно ограничивает площадь повреждения сердца. Рассуждая в связи с этим о возможных механизмах действия этоксида, следует подчеркнуть, что, очевидно, их реализация лежит в плоскости антиоксидантных свойств вещества, проявляющихся в виде универсальной мембрано- и цитопротекции как на уровне клеток головного мозга, так и миокарда.

## ВЫВОДЫ

1. Цитопротектор из группы производных 3-гидрокси-пиридина этоксидол при внутривенном введении корригирует нарушения сердечно-сосудистой системы, обусловленные острой церебральной ишемией.

2. Введение этоксида не сопровождается угнетением сократительной функции миокарда и функций автоматии и проводимости.

3. Производные 3-гидрокси-пиридина являются перспективной группой для поиска и создания новых потенциальных цитопротекторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Д. С. Блинов, В. П. Балашов, Л. В. Ванькова и др., *Вестн. аритмологии.*, **53**, 41 – 45 (2008).
2. Л. Закс, *Статистическое оценивание*, Статистика, Москва (1978).
3. В. В. Кашицина, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, 2009.
4. А. А. Котляров, *Рос. кардиол. журн.*, **1**, 53 – 55 (2002).
5. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Бюл. экспер. биол.*, **5(108)**, 534 – 535 (1989).
6. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Наука, Москва (2000).
7. А. П. Столяров, Хан Мотасим, К. Г. Серскова, *Вестн. РГМУ*, **2**, 555 – 556 (2010).
8. E. J. Freireich, A. Cork, S. A. Stass, *Cancer chemoter. repl.*, **50**, 219 – 244 (1966).

Поступила 15.11.10

## EFFICIENCY OF ETOXIDOL IN TREATING CARDIOVASCULAR DISORDERS CAUSED BY EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA

D. S. Blinov<sup>1</sup>, L. N. Sernov<sup>2</sup>, E. V. Blinova<sup>1</sup>, V. P. Balashov<sup>1</sup>, E. D. Gogina<sup>1</sup>, L. V. Van'kova<sup>1</sup>, S. Ya. Skachilova<sup>2</sup>, A. B. Lebedev<sup>1</sup>, and L. A. Belova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mordvinian State University, ul. Bol'shevistskaya 68, Saransk, Mordvinia, 430000, Russia

<sup>2</sup> All-Russia Center for Safety of Biologically Active Substances, ul. Kirova 23, Staraya Kupavna, Moscow oblast, 142450, Russia

A complex pharmacological study of the new cytoprotector drug etoksிடол in animals with the disturbances of cerebral blood circulation showed that the intravenous introduction of the drug restores autonomous nomotopic driver of rhythm, conductivity in the atria and atrioventricular connection, and refractoriness of the atrioventricular connection, which were violated a result of sharp cerebral ischemia. The new drug does not suppress the inotropic function of the heart in cats and limits the dimensions of the zone of necrosis in rats with the myocardial infarction on the background of deficiency of the cerebral blood flow.

**Key words:** Etoksிடол, cerebral ischemia, hemodynamics, electrophysiological effects