

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ СТРЕССОРНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

В. Н. Перфилова¹, Н. В. Садикова¹, В. М. Берестовицкая², О. С. Васильева²

В опытах на крысах, подвергшихся 24-часовому иммобилизационно-болевому стрессорному воздействию, исследовали влияние нового производного глутаминовой кислоты на ино- и хронотропную функции сердца. Установлено, что соединение глумимет (производное глутаминовой кислоты) в дозе 28,7 мг/кг на 131, 72 и 119 %, соответственно, увеличивает прирост скорости сокращения и расслабления миокарда, левожелудочкового давления у стрессированных животных в условиях проведения пробы на адренореактивность. Соединение способствует повышению прироста максимальной интенсивности функционирования миокарда на 196 % на 30-й с изометрической нагрузки, по сравнению с контрольной группой. По силе кардиопротекторного действия исследуемое соединение в 1,5 – 2 раза превосходит препарат сравнения фенибут.

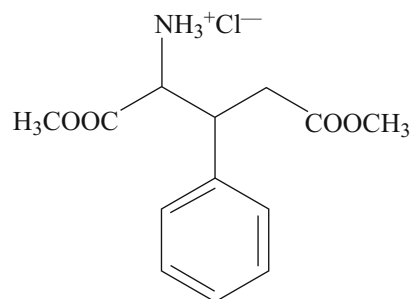
Ключевые слова: иммобилизационный стресс; ино- и хронотропные функции сердца; глутаминовая кислота; фенибут.

Стресс является триггерным механизмом патологических изменений сердечно-сосудистой системы, приводящих к нарушению функционального состояния сердца, т.е. его сократительного аппарата, который определяет диапазон изменений механической активности сердца, его способность выдерживать нагрузки, формировать ответные реакции на различные раздражители. При тяжелом и длительном стрессорном воздействии наблюдается депрессия сократительной функции миокарда, проявляющаяся снижением скорости сокращения и расслабления миокарда, ударного и минутного объемов и уменьшением функциональных резервов сердца [2, 5]. Снижение сократительной активности сердца приводит к развитию сердечной недостаточности. В этой связи поиск веществ, ограничивающих повреждающее действие стресса на сократительную функцию миокарда, является актуальным.

В качестве потенциальных кардиопротекторных веществ при стрессорном повреждении миокарда можно рассматривать производные глутаминовой кислоты. Глутамат способствует сохранению сократительных свойств миокарда на более высоком уровне в раннем послеоперационном периоде при кардиохирургических операциях [12], снижает степень миокардиальной контрактуры и защищает сердце от реперфузионных повреждений в условиях окклюзии передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, приводит к повышению коллатерального коронарного кровотока и увеличению ретроградного давления [8], обладает антигипоксическими и антиоксидантными свойствами [11]. Глутаминовая кислота активно потребляется мышцами сердца, оказывая лечебное или профилактическое воздействие при дистрофических процессах [13, 14]. Данная аминокислота может рас-

смагиваться как потенциальный энергетический субстрат, являясь предшественником α -кетоглутарата — интермедиата цикла трикарбоновых кислот. Кроме того, в организме глутамат превращается в ГАМК — медиатор стресс-лимитирующей системы, ограничивающей стресс-реакцию на центральном и периферическом уровнях [2, 5]. В совокупности все перечисленное дает основание предполагать наличие кардиопротекторных свойств у производных глутаминовой кислоты в условиях стрессорного воздействия.

Цель работы — изучение влияния нового производного глутаминовой кислоты — соединения РГПУ-238 (глумимета) на ино- и хронотропную функцию миокарда стрессированных крыс в условиях проведения пробы на адренореактивность и при максимальной изометрической нагрузке.



МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 24 белых беспородных крысах-самках массой 250 – 280 г, полученных из питомника “Рапполово” (Санкт-Петербург). Животные содержались в стандартных условиях вивария при температуре 18 – 22 °С, влажности 30 – 50 %, 12 часовом периоде освещения, со свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму. Исследование проведено в соответствии с Приказом МЗ и СР РФ от 23.08.2010 № 708н “Об утверждении правил лабораторной практики”, ГОСТ Р-53434-2009 “Принципы надлежащей лабораторной практики”. Стресс

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, ул. Павших борцов, 1.

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Санкт-Петербург, наб. Реки Мойки, 48.

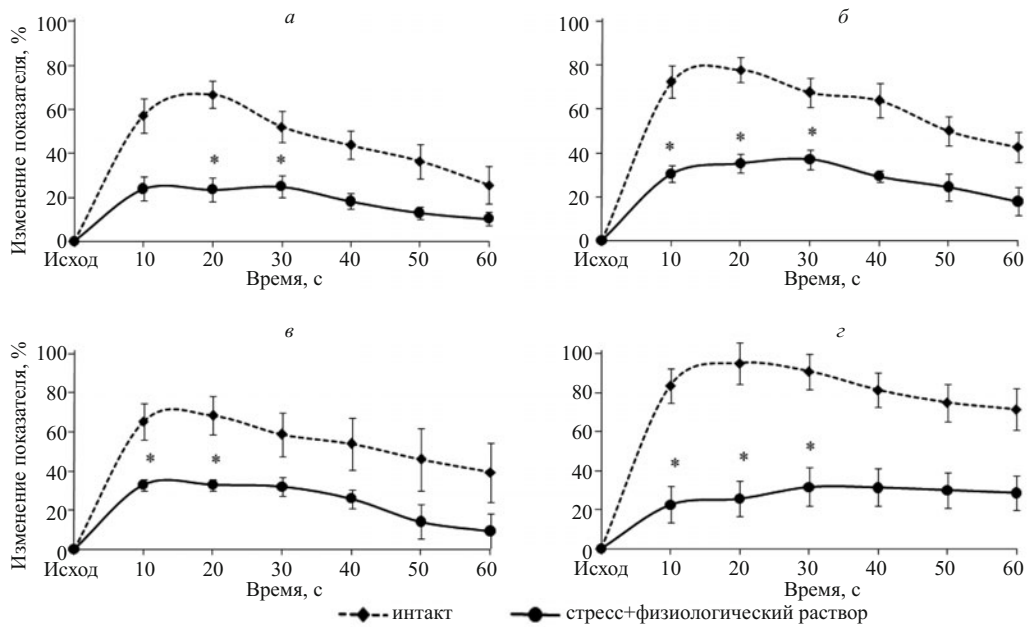


Рис. 1. Изменение скорости сокращения (а), скорости расслабления (б), левожелудочкового давления (в) и частоты сердечных сокращений (г) у стрессированных животных по сравнению с группой положительного контроля при проведении пробы на адренореактивность.

* Достоверно относительно группы положительного контроля по *t*-критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$.

моделировали подвешиванием крыс за дорсальную шейную кожную складку на 24 ч [1]. В эксперименте для оценки повреждающего воздействия стресса на сократимость миокарда и кардиопротекторную актив-

ность исследуемых препаратов используются нагрузочные пробы: нагрузка объемом, проба на адренореактивность, максимальная изометрическая нагрузка [3, 4, 6, 7, 9, 10]. Изучение влияния вещества на функ-

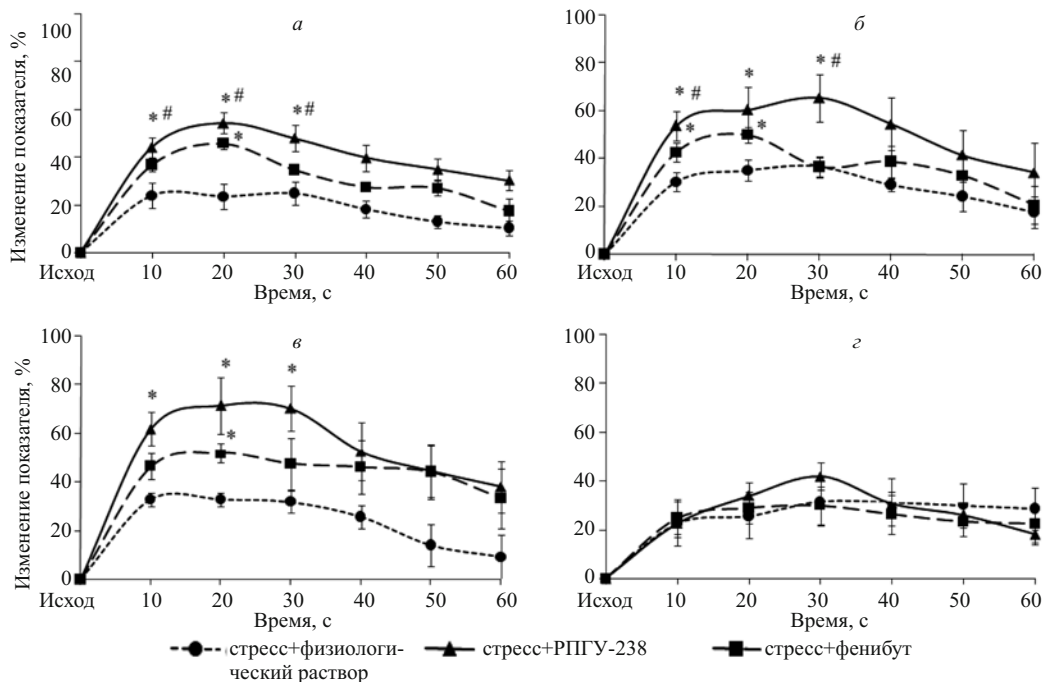


Рис. 2. Влияние соединения РГПУ-238 и препарата сравнения фенибута на скорость сокращения (а), скорость расслабления (б), левожелудочковое давление (в) и частоту сердечных сокращений (г) у стрессированных животных по сравнению с группой отрицательного контроля при проведении пробы на адренореактивность

* Достоверно относительно группы отрицательного контроля по *t*-критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$.

Достоверно относительно группы животных, получавших фенибут, по *t*-критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$.

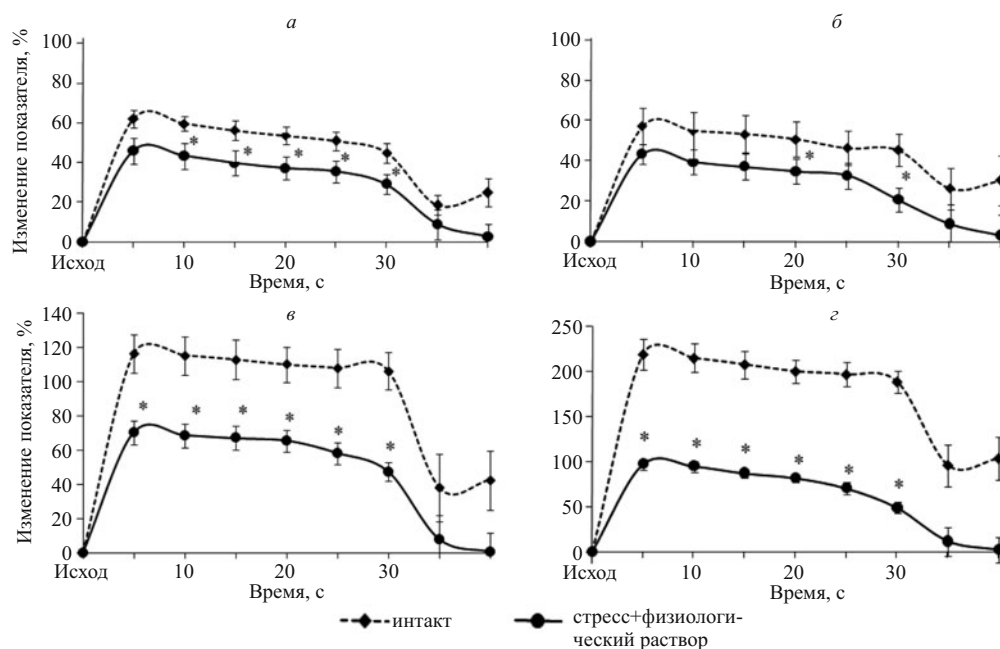


Рис. 3. Изменение скорости сокращения (*а*), скорости расслабления (*б*), левожелудочкового давления (*в*) и максимальной интенсивности функционирования структур (*г*) у стрессированных животных по сравнению с группой положительного контроля при максимальной изометрической нагрузке.

* Достоверно относительно группы положительного контроля по *t*-критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$.

циональные резервы сердца животных осуществляли с использованием пробы на адренореактивность (введение адреналина 0,1 мл/100 г внутривенно, в разведении 10^{-7} г/мл) и изометрической нагрузки (пережатие восходящей части дуги аорты на 30 с). Животные были разделены на 4 группы: группа положительного контроля — интактные животные ($n = 6$); группа отрицательного контроля — стрессированные животные, которым вводили физиологический раствор (0,1 мл/100 г массы) ($n = 6$) и 2 опытные группы — стрессированные животные, получавшие производное глутаминовой кислоты — глүфимет (соединение РГПУ-238) — в дозе 28,7 мг/кг ($n = 6$), и стрессированные животные, получавшие препарат сравнения фенибут в дозе 25 мг/кг ($n = 6$) (в этих дозах соединение РГПУ-238 и фенибут оказывают наиболее выраженное кардиопротекторное действие при стрессе). Исследуемое соединение и препарат сравнения фенибут вводили животным внутривенно за 30 мин до и сразу после моделирования стресса.

Для исследования изменений кардиодинамики всем группам наркотизированных (хлоралгидрат, 400 мг/кг, внутривенно) животных проводили следующую оперативную подготовку: после перевода на искусственную вентиляцию легких осуществляли торакотомию, затем перикардотомию. Через верхушку сердца в левый желудочек вводили катетер, соединенный с датчиком давления (Элема, Швеция). С помощью компьютерного гемодинамического анализатора на базе программы BEAT регистрировали скорость сокращения (dp/dt^+) (мм рт. ст./с), скорость расслабления миокарда (dp/dt^-) (мм. рт. ст./с), левожелудочковое давление

(ЛЖД) (мм рт. ст.) и частота сердечных сокращений (ЧСС) (уд/мин). Показатель максимальной интенсивности функционирования структур (МИФС) рассчитывали по формуле: произведение частоты сердечных сокращений на ЛЖД, отнесенное к массе левого желудочка. Данные представлены в виде $M \pm SE$, где M — среднее значение, SE — стандартная ошибка среднего.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента при помощи пакета статистических программ Microsoft Excel 2006. Статистически достоверными различия считали при значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружено, что на 20-й секунде стимуляции адренорецепторов сердца у группы животных позитивного контроля прирост показателей сократимости миокарда (dp/dt^+ и dp/dt^-), ЛЖД и ЧСС составил 66,8; 77,7; 68,0 и 94,9 %, соответственно, по сравнению с исходными значениями. У животных, подвергшихся 24-часовому стрессорному воздействию, прирост скорости сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД и ЧСС на 20-й секунде был на 65,0; 54,8; 51,9 и 73,0% ($p \leq 0,05$) соответственно ниже, по сравнению с группой животных положительного контроля (рис. 1).

Соединение РГПУ-238 практически не влияло на ЧСС стрессированных животных, но повышало прирост скорости сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД на 20-й секунде стимуляции адренорецепторов сердца по сравнению с группой отрицательного контроля на 131,1; 72,4 и 118,6 % ($p \leq 0,05$) соответственно, что указывает на способность исследуемого соеди-

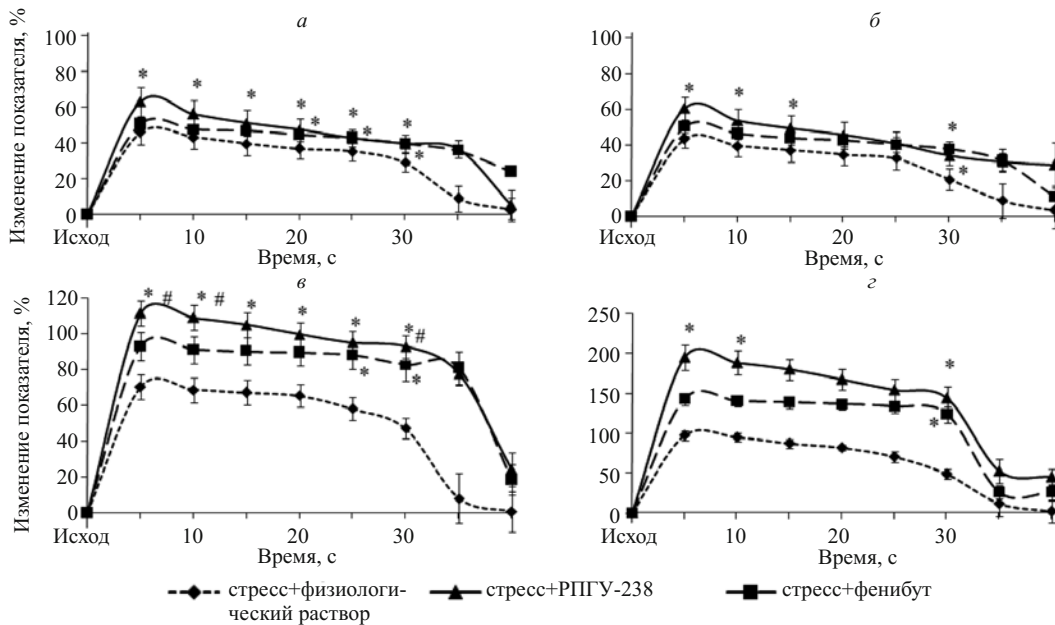


Рис. 4. Влияние соединения РГПУ-238 и препарата сравнения фенибут на скорость сокращения (*а*), скорость расслабления (*б*), левожелудочковое давление (*в*) и максимальную интенсивность функционирования структур (*г*) у стрессированных животных по сравнению с группой отрицательного контроля при максимальной изометрической нагрузке.

* Достоверно относительно группы отрицательного контроля по *t*-критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$.

Достоверно относительно группы животных, получавших фенибут, по *t*-критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$.

нения увеличивать функциональные резервы стрессированного миокарда. В группе животных, получавших препарат сравнения фенибут, прирост показателей сократимости миокарда и ЛЖД увеличился на 95,7; 42,4; 59,0 % соответственно на 20-й секунде ($p \leq 0,05$), по сравнению с группой отрицательного контроля, а ЧСС также достоверно не отличалась. Прирост dp/dt^+ на 20-й секунде проведения пробы на адренореактивность у группы животных, получавших соединение РГПУ-238, был на 18,6 % ($p \leq 0,05$); dp/dt^+ — на 21,2 %; ЛЖД — на 37,3 % выше, по сравнению с такими группами стрессированных животных, получавших фенибут (рис. 2).

В условиях максимальной изометрической нагрузки у стрессированных животных на 5-й секунде пережатия аорты прирост показателей dp/dt^+ , dp/dt^- , ЛЖД и МИФС был ниже на 26,0; 24,1; 39,8 ($p \leq 0,05$) и 55,6 % ($p \leq 0,05$) соответственно, по сравнению с группой положительного контроля. Через 30 с работы сердца в изометрическом режиме у стрессированных животных прирост скорости сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД и МИФС были ниже, по сравнению с положительным контролем на 35,2 ($p \leq 0,05$); 54,3 ($p \leq 0,05$); 55,7 ($p \leq 0,05$) и 74,2 ($p \leq 0,05$) % соответственно (рис. 3). Меньший прирост показателей на 5-й секунде окклюзии восходящей части дуги аорты у стрессированных животных группы отрицательного контроля по сравнению с положительным контролем и значительное падение его к 30-й секунде свидетельствует об истощении функциональных резервов сердца у стрессированных животных и возможности развития у них сердечной недостаточности.

В группе животных, получавших соединение РГПУ-238, на 5-й секунде исследования прирост скорости сокращения и расслабления миокарда превосходил таковой у животных группы отрицательного контроля на 38,0 и 40,1 % соответственно, ЛЖД — на 58,9 %, МИФС — на 100,9 % ($p \leq 0,05$). На 30-й секунде пережатия аорты у этой группы прирост dp/dt^+ , dp/dt^- , ЛЖД и МИФС оставался повышенным на 37,0; 63,8; 96,8 и 196,5 % соответственно, по сравнению с группой негативного контроля ($p \leq 0,05$) (рис. 4). У стрессированных животных, получавших препарат сравнения фенибут, на 5-й секунде пережатия восходящей части дуги аорты прирост скорости сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД и МИФС были на 10,9; 15,9; 32,3 и 46,9 % соответственно, выше показателей животных группы отрицательного контроля. На 30-й секунде прирост dp/dt^+ — на 37,0 %; dp/dt^- — на 81,6 %; ЛЖД — на 75,6 %, МИФС — на 154,8 % ($p \leq 0,05$) превосходил таковой у контрольной группы стрессированных животных. При проведении максимальной изометрической нагрузки у группы животных, получавших соединение РГПУ-238, прирост dp/dt^+ , dp/dt^- , ЛЖД и МИФС на 5-й секунде был выше на 24,4; 20,9; 20,1 ($p \leq 0,05$) и 36,8 % соответственно, по сравнению с группой животных, получавших фенибут, а на 30-й секунде различий между группами практически не было (рис. 4).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение, что исследуемое соединение РГПУ-238 обладает кардиопротекторным действием при стрессорном повреждении миокарда, превосходя по эффективности препарат сравнения фенибут.

Названное действие исследуемого соединения обусловлено, вероятно, наличием в его химической структуре фрагментов молекул нейромедиаторов основных тормозных систем — ГАМК и глицина. Можно предположить, что эти фрагменты включают в себя фармакофоры для связывания с ГАМК_A и глициновым рецепторами. Такое взаимодействие вызывает формирование тормозных процессов, что способствует ограничению имеющего место при стрессорном воздействии чрезмерного возбуждения гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, нарушения метаболизма, структуры и функционирования кардиомиоцитов, снижения ино- и хронотропных резервов сердца.

ВЫВОДЫ

1. Имобилизационный стресс вызывает снижение функциональных резервов сердца животных, что проявляется в уменьшении прироста скоростей сокращения и расслабления миокарда на 65,0 % ($p \leq 0,05$) и 54,8 % ($p \leq 0,05$), соответственно, левожелудочкового давления на 51,9 % ($p \leq 0,05$), частоты сердечных сокращений на 73,0 % ($p \leq 0,05$) на 20-й секунде стимуляции адренорецепторов сердца, по сравнению с группой положительного контроля. При изометрической нагрузке прирост скорости сокращения и расслабления миокарда, левожелудочкового давления и максимальной интенсивности функционирования структур также снижался на 26,0; 24,1; 39,8 ($p \leq 0,05$) и 55,6 % ($p \leq 0,05$), соответственно, на 5-й секунде и на 35,2 ($p \leq 0,05$); 54,3 ($p \leq 0,05$); 55,7 ($p \leq 0,05$) и 74,2 % ($p \leq 0,05$), соответственно на 30 с, по сравнению, группой положительного контроля.

2. Соединение РГПУ-238 (глуфимет, производное глутаминовой кислоты) оказывает кардиопротекторное действие в условиях имобилизационного стресса, сохраняет инотропные резервы миокарда животных на более высоком уровне, о чем свидетельствует существенное, по сравнению с группой отрицательного контроля, увеличение прироста скорости сокращения на 131,1 % ($p \leq 0,05$) и расслабления миокарда на 72,4 % ($p \leq 0,05$), левожелудочкового давления — на 118,6 % ($p \leq 0,05$) на 20-й секунде стимуляции адренорецепторов сердца. В условиях изометрической на-

грузки на 5-й секунде окклюзии восходящей части дуги аорты прирост скорости сокращения и расслабления миокарда на 38,0 и 40,1 % соответственно, левожелудочковое давление — на 58,9 %, максимальная интенсивность функционирования структур — на 100,9 % ($p \leq 0,05$) превосходил таковой у животных группы отрицательного контроля. На 30-й секунде пережатия аорты у этой группы прирост dp/dt^+ , dp/dt^- , левожелудочкового давления и максимальной интенсивности функционирования структур оставался повышенным на 37,0; 63,8; 96,8 и 196,5 % ($p \leq 0,05$) соответственно, по сравнению с группой негативного контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. В. Ковалев, К. Г. Гурбанов, И. Н. Тюренков, *Фармакол. и токсикол.*, **46**(3), 41 – 44 (1983).
2. Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова, *Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам*, Медицина, Москва (1988).
3. В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков, В. М. Берестовицкая и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **69**(4), 23 – 27 (2006).
4. В. Н. Перфилова, *Автореф. дис. д-ра биол. наук*, Волгоград (2009).
5. М. Г. Пшенникова, *Пат. физиол. и эксперим. терапия*, № 2, 24 – 31 (2000).
6. А. А. Спасов, И. Н. Иежица, И. Н. Тюренков, *Вестник Российской академии мед. наук*, № 7, 20 – 27 (2006).
7. А. А. Спасов, М. В. Харитоновна, И. Н. Иежица и др., *Кардиология*, **52**(10), 39 – 44 (2012).
8. А. В. Сапожков, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Харьков (1974).
9. И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, С. А. Лебедева, *Кардиология*, № 6, 46 – 49 (2007).
10. И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, Н. В. Арсенова, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **98**(9), 1131 – 1139 (2012).
11. Н. А. Удинцев, В. В. Иванов, *Пат. физиология*, № 4, 60 – 62 (1984).
12. М. Б. Шмерельсон, Г. А. Бояринов, В. В. Пичугин, *Анестезиол. и реаниматол.*, № 2, 3 – 7 (1990).
13. H. G. Pietersen, C. J. Langenberg, G. Geskes, et al., *Clin. Nutr.*, **17**(2), 73 – 75 (1998).
14. A. Venturini, R. Ascione, H. Lin, *Mol. Cell Biochem.*, **330**(1 – 2), 63 – 70 (2009).

Поступила 31.07.14

CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF NEW GLUTAMIC ACID DERIVATIVE UNDER STRESS CONDITIONS

V. N. Perfilova¹, N. V. Sadikova¹, V. M. Berestovitskaya², and O. S. Vasil'eva²

¹ Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400005 Russia

² Hertenzen State Pedagogical University, nab. Reki Moiki 48, St. Petersburg, 191186 Russia

The effect of new glutamic acid derivative on the cardiac ino- and chronotropic functions has been studied in experiments on rats exposed to 24-hour immobilization-and-pain stress. It is established that glutamic acid derivative RGPU-238 (glufimet) at a dose of 28.7 mg/kg increases the increment of myocardial contractility and relaxation rates and left ventricular pressure in stress-tested animals by 131,1, 72,4, and 118.6%, respectively, as compared to the control group during the test for adrenoactivity. Compound RGPU-238 increases the increment of the maximum intensity of myocardium functioning by 196.5 % at 30 sec of isometric workload as compared to the control group. The cardioprotective effect of compound RGPU-238 is 1.5 – 2 times higher than that of the reference drug phenibut.

Keywords: immobilization stress; cardiac ino- and chronotropic functions; glutamic acid; phenibut