

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ F-РЕЦЕПТОРОВ И АКТИВАТОРОВ АТФ-ЗАВИСИМЫХ
КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ К УСТОЙЧИВОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ К ГИПОКСИИ

Научная статья

Арльт А.В.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0001-5721-0613;

¹Волгоградский Государственный Медицинский университет, Пятигорск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (arlt_av[at]bk.ru)

Аннотация

Статистика последних лет показывает неуклонный и не снижающийся уровень внезапной смерти, связанной с сердечно-сосудистой патологией, ежегодно унося в крупнейших странах мира десятки и сотни тысяч человеческих жизней. Настоящее экспериментальное исследование посвящено изучению препаратов – ивабрадина (кораксана) – антиаритмического препарата, блокатора f-рецепторов и никорандила (кординика) – также антиаритмического препарата, активатора АТФ-зависимых калиевых каналов в преломлении к изучению влияния на устойчивость лабораторных животных (мышей и крыс) и адаптации к условиям гипоксии. Известно, что в современном мире актуальность гипоксических состояний тесно связана с широким пластом сердечно-сосудистой патологии, в частности таких ее граней как стенокардии, ишемии, кардиомиопатии. Интерес представляло дополнительное изучение известных вышеперечисленных препаратов, применяющихся в области сердечно-сосудистой патологии в качестве антиаритмических средств, используемых при аритмиях на выживаемость животных в условиях моделирования некоторых видов гипоксии. Известно, что аритмические состояния довольно сложно поддаются купированию и терапии, а совместно с гипоксическими проявлениями представляют собой угрозу для жизнедеятельности человека.

Ключевые слова: эксперимент, лабораторные животные, гипоксия, мозговое кровообращение.

**A COMPARATIVE EFFECT OF F-RECEPTOR BLOCKERS AND ACTIVATORS OF ATF-DEPENDENT
POTASSIUM CHANNELS ON HYPOXIA TOLERANCE IN LABORATORY ANIMALS**

Research article

Arlt A.V.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0001-5721-0613;

¹Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation

* Corresponding author (arlt_av[at]bk.ru)

Abstract

The statistics of recent years shows a steady and not decreasing level of sudden death associated with cardiovascular pathology, annually taking tens and hundreds of thousands of human lives in the largest countries of the world. The present experimental study is dedicated to the study of drugs – ivabradine (Coraxan) – an antiarrhythmic drug, blocker of f-receptors and nicorandil (Cordinic) – also an antiarrhythmic drug, activator of ATP-dependent potassium channels in refraction to the study of the effect on the resistance of laboratory animals (mice and rats) and adaptation to hypoxia conditions. It is known that in the modern world the relevance of hypoxic conditions is closely connected with a wide layer of cardiovascular pathology, in particular such facets of it as angina pectoris, ischaemia, cardiomyopathies. Of interest was an additional study of the above-mentioned known drugs used in the field of cardiovascular pathology as antiarrhythmic agents used in arrhythmias on the survival of animals under conditions of modelling some types of hypoxia. It is known that arrhythmic conditions are rather difficult to manage and therapy, and together with hypoxic manifestations represent a threat to human life activity.

Keywords: experiment, laboratory animals, hypoxia, cerebral circulation.

Введение

Учитывая широкое распространение патологии сердечно-сосудистой системы. Является актуальной задачей поиск и разработка лекарственных средств, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую систему с целью профилактики и купирования сердечно-сосудистых катастроф. На протяжении многих десятков лет человек пытается изучить проблему возникновения, протекания и лечения патологических состояний, связанных с гипоксией. Практически первооткрывателем изучения данного направления можно считать П. Берта, который в 1878 году доказал причину возникновения горной болезни [1], [2]. Именно с этого времени началось глубокое и всестороннее изучение гипоксии как физиологического фактора, влияющего на органы и системы организма в целом. В настоящее время продолжается борьба с гипоксическими состояниями различного генеза и до сих пор остается актуальной и злободневной темой для изучения. Исследуемые препараты – никорандил – обладает уникальным механизмом действия. Влияет на частоту сердечных сокращений за счет блокирования f-рецепторов, локализованных преимущественно в пейсмекерных клетках синусного узла. Известно, что f-каналы смешанного типа, обеспечивают вход тока ионов натрия, и в меньшей степени выход тока ионов калия. Блокирование f-рецепторов под влиянием ивабрадина приводит к замедлению развития фазы медленной диастолической деполяризации потенциала действия, что увеличивает время до появления нового потенциала действия, а в итоге снижает частоту сокращений сердца. В целом у препарата обнаружены антиангинальный и антиишемический эффекты, что при применении препарата улучшает качество и прогноз больных со стенокардией. Никорандил – в химическом отношении содержит фрагмент формулы никотиновой кислоты (витамина РР), и следовательно, оказывает комбинированное действие. Препарат является донатором оксида азота.

Активируя гуанилатциклазу, повышая концентрацию цГМФ, и таким образом снижает концентрацию ионов кальция в гладкомышечных клетках сосудов. Одновременно с этим, никорандил способен открывать АТФ-зависимые калиевые каналы и тем самым увеличивает выход калия из клетки, в результате чего возникает гиперполяризация гладкомышечных клеток в артериях и нарушается вход в клетку ионов кальция. Совокупность этих процессов приводит к снижению тонуса сосудистой стенки и угнетается активность протеаз, что выражается в кардиопротекции по типу ишемического адаптирования миокарда с повышением устойчивости сердца к более тяжелым приступам [3], [6].

Триметазидин (препарат сравнения) – препарат цитопротекторного действия, способствующий восстановлению сократимости миокарда за счёт оптимизации использования кислорода, снижения интенсивности перекисного окисления липидов и апоптоза [4], [5], повышения антиоксидантной защиты, а также нормализации тока кальция и устранения внутриклеточного ацидоза.

Методы и принципы исследования

Целью данного исследования является выявление и изучение действия антиаритмических препаратов ивабрадина и никорандила в сравнении с препаратами антигипоксантами (триметазидин и мексикор) в условиях модели острой экзогенной гипоксии различного биологического происхождения.

Материалы и методы. В экспериментах по виду моделирования видов гипоксии использовали крыс линии Wistar, самцов массой 200-220 г и мышей 20-25 г обоего пола. Животные выращены в стандартных условиях вивария Пятигорского медико-фармацевтического института. Пищу и воду животные получали *ad libitum*. Перед введением из исследуемых веществ готовились истинные растворы, где в качестве растворителя использовалась вода очищенная.

Препараты вводились 30-45 минут до создания модели гипоксических состояний. В качестве препаратов сравнения использовали антигипоксантами-антиоксидантами триметазидин (10 мг/кг) и мексикор (50 мг/кг).

Перерасчет доз с человека (средний вес 70 кг) на животных – белых крыс – использовали коэффициент 6,9 в сторону увеличения [7]. Экспериментальные исследования проведены на наркотизированных белых крысах. Животные содержались на стандартном режиме вивария: температура окружающего воздуха 22,2°C, 12-часовой синхронизированный световой режим. В каждой серии и виде моделирования гипоксического состояния все животные были разделены на три группы:

1. Контрольная группа №1: физиологический раствор (0,9%-ный раствор натрия хлорида), в эквивалентном объеме, n=10;

2. Контрольная группа №2: триметазидин (10 мг/кг), мексикор (50 мг/кг); n=10;

3. Опытная группа: ивабрадин (30 мг/кг) и никорандил (50 мг/кг), n=10;

Циркуляторная гипоксия – наиболее распространенная модель ишемии головного мозга у лабораторных животных. Для проведения эксперимента использовали белых крыс. Циркуляторную гипоксию воспроизводили путём окклюзии двух передних общих сонных артерий [7], [8]. Операции проводились в асептических условиях, с использованием наркоза (эфир для наркоза). За оперированными животными наблюдали в течение 3 суток (72 часа), с регистрацией числа выживших животных в опытной и контрольной серии. Модель гипобарической гипоксии создавали в приточно-вытяжной барокамере, с поглотителем воздуха из нее. Создавали экспериментальную модель с «подъёмом на высоту» 11 км (200 мм.рт.ст.) со скоростью 40-50 м/сек [9]. При модели гипобарической гипоксии проводили регистрацию продолжительности жизни подопытных животных в процентах к контрольным группам. Моделирование гемической гипоксии осуществляли путем однократного подкожного введения метгемоглобинообразователя – нитрита натрия в дозе 200 мг/кг [10]. Раствор нитрита натрия готовился на воде очищенной. В ходе эксперимента регистрировали длительность жизни животных с момента введения раствора нитрита натрия. Для определения статистической значимости различий в группах применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни, где p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей.

Основные результаты

Результаты, полученные при профилактическом введении исследуемых препаратов (ивабрадин и никорандил), свидетельствовали о незначительных изменениях в выживаемости крыс с моделью циркуляторной гипоксии ($p > 0,05$). Данные эксперимента по сравнительному изучению профилактического введения растворов триметазида, мексикора, ивабрадина и никорандила при циркуляторной гипоксии представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Влияние препаратов триметазидин, мексикор, ивабрадин и никорандил на выживаемость крыс при циркуляторной гипоксии мозга (однократное профилактическое введение)

Исследуемые вещества	Дозы	Кол-во животных	Кол-во выживших животных					
			Через 24 часа		Через 48 часов		Через 72 часа	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0,9% раствор натрия хлорида		10	4		3	-	1	-
Триметазидин	10 мг/кг	10	8	50	8	80*	7	70*
Ивабрадин	30 мг/кг	10	8	50	7	60	6	60*
Никорандил	50 мг/кг	10	6	34	5	50	5	50
Мексикор	50 мг/кг	10	8	80	7	80*	8	80*

ор								
----	--	--	--	--	--	--	--	--

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимое различие относительно значений группы контроля.

Введение изучаемых препаратов (таблица 1) показало статистически значимые отличия выживаемости животных относительно данных контрольной группы. Введение ивабрадина в дозе 30 мг/кг показало достоверную выживаемость животных (60%), относительно исходных в эксперименте. Никорандил (50 мг/кг) вызвал выживаемость у 50% животных в серии. Препараты сравнения триметазидин и мексикор вызывали более значимые достоверные показатели выживаемости у крыс – 70 и 80% соответственно.

Таблица 2 - Результаты сравнительного влияния препаратов триметазидин, мексикор, ивабрадин и никорандил на продолжительность жизни мышей после гипоксической гипоксии мозга (однократное профилактическое введение)

Группы животных	Продолжительность жизни, мин. (M±m)	Изменения, %
0,9% раствор натрия хлорида	19,5±1,5	-
Триметазидин (10мг/кг)	29,9±2,1*	54,3*
Ивабрадин (30 мг/кг)	22,6±1,8	37,1*
Никорандил (50 мг/кг)	24,3±1,5	27,2
Мексикор (50 мг/кг)	27,9±1,4	48,4*

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимое различие относительно значений группы контроля.

Таблица 3 - Результаты сравнительного влияния препаратов триметазидин, мексикор, ивабрадин и никорандил на продолжительность жизни мышей после моделирования острой гипобарической гипоксии мозга (однократное профилактическое введение)

Группы животных	Продолжительность жизни, мин. (M±m)	Изменения, %
0,9% раствор натрия хлорида	4,5±1,5	-
Триметазидин (10мг/кг)	6,7±2,8*	+48,8*
Ивабрадин (30 мг/кг)	5,6±1,9	+24,4
Никорандил (50 мг/кг)	4,9±1,2	+8,8
Мексикор (50 мг/кг)	7,3±1,6	+62,2*

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимое изменение относительно значений группы контроля.

Из таблицы 3 видно, что в контрольной группе животных выживаемость составила в среднем 4,5 мин. Влияние ивабрадина и никорандила не оказало достоверного изменения увеличения продолжительности жизни при модели острой гипобарической гипоксии. Достоверные данные по увеличению продолжительности животных оказали триметазидин (+48,8%) и мексикор (+62,2) соответственно.

Заключение

Проведенные исследования показали неоднозначные данные полученные при различных видах моделирования гипоксических состояний. При циркуляторной и гипоксической гипоксии исследуемые препараты ивабрадин и никорандил в исследуемых дозах, вызывали увеличение продолжительности жизни в сравнении с контрольной серией, однако полученные данные достоверны при введении ивабрадина (30 мг/кг). При модели острой гипобарической гипоксии препараты-лидеры триметазидин и мексикор.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Зилбернагл С. Клиническая патофизиология: атлас / С. Зилбернагл, Ф. Ланг; под ред. П.Ф. Литвицкого. — М.: Практическая медицина, 2015. — 437 с.
2. Сосин Д.В. Механизмы формирования острой экзогенной гипоксии и возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами / Д.В. Сосин, О.Е. Шалаева, А.В. Евсеев [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2015. — Т. 13. — № 1. — С. 3-24.
3. Николаева А.Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте / А.Г. Николаева. — Витебск: ВГМУ, 2015. — 150 с.
4. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты / Т.А. Воронина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2016. — Т. 14. — № 1. — С. 63-70.
5. Лысенко Т.А. Изучение влияния некоторых новых производных бензимидазола на выживаемость животных при циркуляторной гипоксии / Т.А. Лысенко // Международный научно-исследовательский журнал. — 2022. — № 5-2(119). — С. 198-201.
6. Борщикова Т.И. Нарушения транспорта кислорода при ишемическом инсульте / Т.И. Борщикова, А.Р. Антонов, Ю.А. Чурляев [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. — 2015. — № 12-5. — С. 644-645.
7. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. — М: Медицина, 1974. — 144 с.
8. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / А.Н. Миронов. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
9. Гомзикова М.О. Основы проведения биомедицинских исследований на лабораторных животных / М.О. Гомзикова, А.Г. Маланьева, З.Ю. Сираева. — Казань: МеДДоК, 2021. — 124 с.
10. Малкова Я.Г. Использование различных моделей гипоксии в экспериментальной фармакологии / Я.Г. Малкова, Г.П. Кальченко // Молодой ученый. — 2010. — № 3(14). — С. 318-319.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Zilberagl S. Klinicheskaja patofiziologija: atlas [Clinical pathophysiology: atlas] / S. Zilberagl, F. Lang; ed. by P.F. Litvicky. — M.: Practical Medicine, 2015. — 437 p. [in Russian]
2. Sosin D.V. Mehanizmy formirovanija ostroj jezkogennoj gipoksii i vozmozhnosti ee farmakologicheskoy korrekicii antihypoxantami [Mechanisms of acute exogenous hypoxia formation and possibilities of its pharmacological correction by antihypoxants] / D.V. Sosin., O.E. Shalaeva, A.V. Evseev [et al.] // Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii [Reviews in clinical pharmacology and drug therapy]. — 2015. — Vol. 13. — № 1. — P. 3-24. [in Russian]
3. Nikolaeva A.G. Ispol'zovanie adaptacii k gipoksii v medicine i sporte [Use of hypoxia adaptation in medicine and sport] / A.G. Nikolaeva. — Vitebsk: VSMU, 2015. — 150 p. [in Russian]
4. Voronina T.A. Rol' gipoksii v razvitii insul'ta i sudorozhnyh sostojanij. Antihypoxanty [The role of hypoxia in the development of stroke and seizure disorders. Antihypoxants] / T.A. Voronina // Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii [Reviews in clinical pharmacology and drug therapy]. — 2016. — Vol. 14. — № 1. — P. 63-70. [in Russian]
5. Lysenko T.A. Izuchenie vlijaniya nekotoryh novyh proizvodnyh benzimidazola na vyzhivaemost' zhivotnyh pri cirkuljatornoj gipoksii [A Study of the effect of some new benzimidazole derivatives on animal survival in circulatory hypoxia] / T.A. Lysenko // Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal [International Research Journal]. — 2022. — № 5-2(119). — P. 198-201. [in Russian]
6. Borshhikova T.I. Narusheniya transporta kisloroda pri ishemicheskom insul'te [Oxygen transport disorders in ischaemic stroke] / T.I. Borshhikova, A.R. Antonov, Ju.A. Churljaev [et al.] // Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija [International Journal of Experimental Education]. — 2015. — № 12-5. — P. 644-645. [in Russian]
7. Gacura V.V. Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovanija biologicheskii aktivnyh veshhestv [Methods of primary pharmacological study of biologically active substances] / V.V. Gacura. — M: Medicine, 1974. — 144 p. [in Russian]
8. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Ch. 1 [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Pt. 1] / A.N. Mironov. — M.: Grif and K, 2012. — 944 p. [in Russian]
9. Gomzikova M.O. Osnovy provedeniya biomeditsinskih issledovanij na laboratornyh zhivotnyh [Fundamentals of biomedical research on laboratory animals] / M.O. Gomzikova, A.G. Malan'eva, Z.Ju. Siraeva. — Kazan: MeDDoK, 2021. — 124 p. [in Russian]
10. Malkova Ja.G. Ispol'zovanie razlichnyh modelej gipoksii v jeksperimental'noj farmakologii [Use of different models of hypoxia in experimental pharmacology] / Ja.G. Malkova, G.P. Kal'chenko // Molodoj uchenyj [Young Scientist]. — 2010. — № 3(14). — P. 318-319. [in Russian]