

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.52>

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА НА СИСТЕМНУЮ И РЕГИОНАРНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У НАРКОТИЗИРОВАННЫХ КОТОВ

Научная статья

Лысенко Т.А.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0002-7909-1106;

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (lisenko_1956[at]mail.ru)

Аннотация

Из литературных данных известно, что производные бензимидазола обладают широким и разнообразным спектром фармакологических эффектов. В связи с чем целью нашей работы было изучение влияния новых производных бензимидазола с лабораторным шифром С-2 и с лабораторным шифром В-10, на показатели системного артериального давления, на кровоток в бедренной и сонной артерии и на частоту сердечных сокращений у наркотизированных котов. Препаратом сравнения был официальный препарат дибазол (2-Бензилбензимидазола гидрохлорид). Результаты экспериментальной работы свидетельствуют о том, что дибазол, снижая системное артериальное давление на 23%, снижает кровоток в бедренной и сонной артерии на 35%. Производное бензимидазола с лабораторным шифром С-2 снижая системное артериальное давление на 10-15% увеличивает кровоток в бедренной и сонной артерии на 15%. У вещества В-10 достоверных показателей не наблюдалось.

Ключевые слова: артериальное давление, кровоток в бедренной артерии, кровоток в сонной артерии, новые производные бензимидазола С-2, В-10.

A STUDY OF THE EFFECT OF NEW BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES ON SYSTEMIC AND REGIONAL HAEMODYNAMICS IN ANAESTHETISED CATS

Research article

Lisenko T.A.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0002-7909-1106;

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russian Federation

* Corresponding author (lisenko_1956[at]mail.ru)

Abstract

It is known from the literary data that benzimidazole derivatives have a wide and diverse spectrum of pharmacological effects. Therefore, the aim of our work was to study the effect of new benzimidazole derivatives with the laboratory code C-2 and with the laboratory code B-10, on the parameters of systemic arterial pressure, blood flow in the femoral and carotid arteries and heart rate in narcotized cats. The reference drug was the officinal drug dibazole (2-Benzylbenzimidazole hydrochloride). Experimental results show that dibazole, while reducing systemic arterial pressure by 23%, reduces blood flow in the femoral and carotid arteries by 35%. Benzimidazole derivative with laboratory code C-2, reducing systemic arterial pressure by 10-15% increases blood flow in the femoral and carotid arteries by 15%. In substance B-10, no reliable parameters were observed.

Keywords: blood pressure, femoral artery blood flow, carotid artery blood flow, new benzimidazole derivatives C-2, B-10.

Введение

В течение последних лет наблюдается большой интерес к производным бензимидазола, это связано с тем, что они обладают широким и разносторонним спектром биологического действия (гипотензивное, спазмолитическое, нейротропное, противоаллергическое, антиаритмическое и др.) [1], [2], [3], [4]. Наиболее изученным представителем этой группы является официальный препарат дибазол (2-Бензилбензимидазола гидрохлорид) [5]. Дибазол снижает системное артериальное давление, а также влияет на регионарное кровообращение, причем изменения мозгового кровотока зависят от уровня системного артериального давления. Более сильное снижение системного артериального давления производными бензимидазола приводит к снижению кровотока в бедренной и сонной артерии. Снижение артериального давления на 10-15% приводит к увеличению кровотока в бедренной и сонной артерии [6], [7], [8]. Нами уже было изучено влияние новых производных бензимидазола на показатели системной гемодинамики и показатели сократимости миокарда, а также на устойчивость к циркуляторной гипоксии у лабораторных животных [9], [10]. Поэтому представляло интерес изучение воздействия этих веществ и на системный и регионарный кровоток.

Методы и принципы исследования

Изучение влияния исследуемых веществ (новых производных бензимидазола) на системную и регионарную гемодинамику проводили на восемнадцати наркотизированных котах массой 2,5-4,5 кг под нембуталовым наркозом (35 мг/кг). Животные были разбиты на 3 группы (по шесть в каждой) – первая группа получала вещество с лабораторным шифром В-10, вторая вещество С-2, третьей группе вводили официальный препарат сравнения 0,5% раствор дибазола (2-бензилбензимидазола гидрохлорид). Синтезированные вещества с лабораторным шифром В-10 и

С-2 вводили в дозах, которые оказывали положительный лечебный эффект при ранее изученной циркуляторной гипоксии головного мозга. Что составляло для изучаемых веществ 0,5 мг/кг массы экспериментальных котов (0,001 от ЛД-50), а для дибазола 0,2 мг/кг, также 0,001 от ЛД-50. Вещества вводили в правую бедренную артерию. Кровоток у животных регистрировали в левой сонной и левой бедренной артерии с помощью электромагнитных флоуметров Biotronix (США) и Nihon (Япония). В тексте статьи и таблицах данные проведенной экспериментальной работы представлены в виде средних арифметических и ошибки среднеквадратичного отклонения. Исходные данные приведены в соответствующих единицах измерения, а изменения, которые произошли после введения изучаемых веществ, приведены в процентном отношении к исходным показателям. Различия считались достоверными при уровне значимости $P < 0,05$ для парных выборок по критерию Стьюдента. Расчёты результатов проводились в пакете компьютерной программы Microsoft Excel 2000 [11].

Основные результаты

Исходные данные регистрировали до введения животным исследуемых веществ в соответствующих единицах измерения-системное артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Кровоток в бедренной и сонной артериях принимали за 100 процентов. Показатели регистрировались через каждые 10 минут на протяжении 60-ти минутного наблюдения. Результаты эксперимента приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Влияние раствора дибазола (0,2 мг/кг) на параметры системной и регионарной гемодинамики у наркотизированных котов

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.52.1>

Мин.	САД мм/рт.ст.	Кровоток в сонной артерии (%)	Кровоток в бедренной артерии (%)	ЧСС уд/мин
Исходные данные	175,4±9,5	100%	100%	234,0±11,0
10	160,3±8,8	90,2±4,3*	70,2±3,4*	252,4±10,8
20	150,3±7,9*	80,1±3,3*	70,3±4,06*	246,4±21,0
30	140,3±6,8*	75,2±5,7*	70,2±3,4*	228,3±18,4
40	140,5±7,5*	70,1±2,9*	65,3±3,7*	228,4±15,3
50	140,3±7,1*	70,3±6,0*	65,3±4,1*	240,6±13,2
60	135,4±5,6*	65,2±3,5*	65,2±2,0*	240,4±14,3

Примечание: * - $P < 0,05$ в сравнении с исходными данными

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что дибазол, начиная с 10-ой минуты, снижает артериальное давление на 9% и остается достоверно сниженным до конца наблюдения. Кровоток в сонной артерии уменьшается на протяжении 60-ти минутного наблюдения. На 10-ой минуте снижается на 10% и до конца изучения снижается на 35%. Такое же действие дибазола наблюдали и на кровоток в бедренной артерии. На двадцатой минуте снижение на 20%, на шестидесятой минуте на 35%. Достоверного изменения частоты сердечных сокращений на протяжении всего часа под влиянием дибазола не наблюдалось.

Следующим этапом нашей работы было изучение влияния на системную и регионарную гемодинамику нового производного бензимидазола с лабораторным шифром С-2. Результаты эксперимента представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Влияние нового производного бензимидазола с лабораторным шифром С-2 (0,5 мг/кг) на показатели системной и регионарной гемодинамики у наркотизированных котов

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.52.2>

Мин	САД мм/рт.ст.	Кровоток в сонной артерии (%)	Кровоток в бедренной артерии (%)	ЧСС уд/мин
Исходные данные	137,0±6,0	100%	100%	207,5±20,2
10	117,5±5,0*	115,0±5,0*	112,4±10,0	210,4±22,2
20	127,5±3,1*	122,1±3,2*	115,0±4,8*	218,4±25,4
30	125,3±4,5*	120,3±6,2*	115,3±4,8*	201,5±15,2
40	115,4±5,3*	120,2±5,1*	115,4±10,4	204,3±16,6
50	120,5±4,3*	123,5±6,3*	113,3±7,3	204,5±15,2
60	122,5±5,1*	120,5±4,2*	115,4±9,4	207,4±15,3

Примечание: * - $P < 0,05$ в сравнении с исходными данными

В результате данного эксперимента выявлено, что внутривенное введение вещества С-2 в дозе 0,5 мг/кг массы животного (0,001 от ЛД-50) достоверно снижало артериальное давление относительно исходных данных на 10-15%. Частота сердечных сокращений за время всего наблюдения практически не изменялась. На кровоток в бедренной и сонной артерии вещество С-2 оказывало стимулирующее действие. В сонной артерии наблюдалось достоверное увеличение кровотока в течение 60-ти минут, а в бедренной артерии в течение 30 минут кровоток был увеличен достоверно на 15%.

Результаты изучения влияния нового производного бензимидазола с лабораторным шифром В-10 представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Влияние нового производного бензимидазола с лабораторным шифром В-10 (0,5 мг/кг) на параметры системной и регионарной гемодинамики у наркотизированных котов

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.52.3>

Мин.	САД мм/рт.ст.	Кровоток в сонной артерии %	Кровоток в бедренной артерии %	ЧСС уд/мин
Исходные данные	137,5±8,2	100%	100%	210,3±25,4
10	127,5±15,4	105,4±5,3	100,2±2,1	204,3±20,5
20	115,5±15,4	105,3±5,4	100,3±1,6	198,5±25,5
30	105,3±10,5	105,4±6,3	100,2±5,2	180,7±25,7
40	105,6±15,3	102,7±3,4	100,3±2,2	194,4±20,5
50	110,7±15,4	97,3±5,4	100,4±3,2	204,6±15,4
60	112,5±15,5	102,2±5,3	100,2±5,2	204,4±20,7

Изучение влияния вещества с лабораторным шифром В-10, в дозе 0,5 мг/кг массы животного показало, что показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений снижались, но, к сожалению, недостоверно. Кровоток в бедренной и сонной артериях данное вещество совершенно не изменяло.

Заключение

Несмотря на определенные успехи практической медицины в борьбе с возникновением и последствиями нарушений системной и регионарной гемодинамики, фармакологическая коррекция кровообращения остается одной из самых актуальных проблем медицины. Список препаратов, способных восстанавливать измененный кровоток, все еще остается ограниченным. Проведенные нами опыты показали, что производные бензимидазола с лабораторными шифрами С-2, В-10 и дибазол в дозах, составляющих 0,001 от ЛД-50 при внутривенном введении, вызывают снижение системного артериального давления. Регионарный кровоток зависит от этих показателей. Официальный препарат сравнения дибазол оказывает более выраженное влияние на системное артериальное давление. Оно снижается в среднем на 23%, в связи с чем кровоток в сонной и бедренной артериях снижается на 35%. Изучаемое вещество С-2 уменьшает показатели системного артериального давления на 12%, но, в отличие от дибазола, кровоток в сонной артерии повышает на 20%, а в бедренной артерии кровоток увеличивает на 15%. Результаты проведенной экспериментальной работы говорят о возможности применения производных бензимидазола у пациентов с инсультом с повышенным артериальным давлением. Эти результаты согласуются с результатами работ ряда авторов [6], [12]. У вещества В-10, достоверных показателей не наблюдалось.

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. Мещерякова Н.В. Синтез производных дибазола / Н.В.Мещерякова, С.И. Бобровский, З.П. Белоусова [и др.] // Бултеровские сообщения. — 2013. — Т.34. — №5. — С.11-15.

2. Цикалов В.В. Синтез и прогнозируемая биологическая активность производных 2-аминобензимидазола / В.В. Цикалов, В.Н. Цикалова, М.Ю. Баевский [и др.] // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. — 2018. — № 4 — Т. 4(70). — С. 320-327.
3. Белов Д.А. Химические методы и средства защиты растений в лесном хозяйстве и озеленении / Д.А. Белов. — Москва: МГУЛ, 2003. — 128 с.
4. Чудов И.В. Модификация химической структуры производных смоляных кислот и PASS C&T прогноз спектров их фармакологической активности / И.В. Чудов, А.С. Зиганшин, О.Б. Казакова // Вестник аграрной науки. — 2017. — № 1(64). — С. 66-76.
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М., 2022.
6. Погорельый В.Е. Влияние препаратов цитохрома С на ауторегуляцию мозгового кровотока в условиях ишемии мозга / В.Е. Погорельый, М.Д. Гаевый, А.В. Стрит [и др.] // Эксперим. и клин. фармакол. — 1996. — № 5. — С. 18.
7. Мирзоян Р.С. Фармакология разнонаправленных нейромедиаторных механизмов регуляции мозгового кровообращения / Р.С. Мирзоян // Эксперим. и клин. фармакол. — 2017. — Т. 80. — № 9. — С. 35-39.
8. Черников М.В. P2 Y-антагонистическая активность производных бензимидазола / М.В. Черников, А.А. Спасов // P2Y1-Рецепторы. Молекулярно-биологические, химические и фармакологические аспекты / Под ред. А.А. Спасова. — Lambert Academic Publishing, 2016. — С. 33-58.
9. 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.
10. Лысенко Т.А. Влияние некоторых производных бензимидазола на показатели системной гемодинамики и сократимость миокарда у бодрствующих крыс в условиях экспериментального ишемического инсульта / Т.А. Лысенко, А.В. Арлыт, Е.Е. Зацепина // Международный научно-исследовательский журнал. — 2021. — № 7-1(109). — С. 176-179.
11. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов. — М.: Гриф и К, 2012. — Ч. 1. — 944. с.
12. Зарубина И.В. Экспериментальное обоснование применения производных бензимидазола в качестве противоастенических средств после черепно-мозговой травмы / И.В. Зарубина, Ф.Н. Нурманбетова, П.Д. Шабанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2005. — Т. 68. — № 3. — С. 46-49.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Meshherjakova N.V. Sintez proizvodnyh dibazola [Synthesis of Dibazole Derivatives] / N.V. Meshherjakova, S.I. Bobrovskij, Z.P. Belousova [et al.] // Butlerovskie soobshhenija [Butlerov Messages]. — 2013. — Vol.34. — №5. — P.11-15. [in Russian]
2. Cikalov V.V. Sintez i prognoziruemaja biologicheskaja aktivnost' proizvodnyh 2-aminobenzimidazola [Synthesis and Predicted Biological Activity of 2-aminobenzimidazole Derivatives] / V.V. Cikalov, V.N. Cikalova, M.Ju. Baevskij [et al.] // Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo Biologija. Himija [Scientific Notes of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry]. — 2018. — № 4 — Vol. 4(70). — P. 320-327. [in Russian]
3. Belov D.A. Himicheskie metody i sredstva zashhity rastenij v lesnom hozjajstve i ozelenenii [Chemical Methods and Means of Plant Protection in Forestry and Landscaping] / D.A. Belov. — Moscow: MSUL, 2003. — 128 p. [in Russian]
4. Chudov I.V. Modifikacija himicheskoj struktury proizvodnyh smoljanyh kislot i PASS C&T prognoz spektrov ih farmakologicheskoj aktivnosti [Modification of the Chemical Structure of Resin Acid Derivatives and PASS C&T Forecast of Their Pharmacological Activity Spectra] / I.V. Chudov, A.S. Ziganshin, O.B. Kazakova // Vestnik agrarnoj nauki [Bulletin of Agrarian Science]. — 2017. — № 1(64). — P. 66-76. [in Russian]
5. Spravochnik Vidal'. Lekarstvennye preparaty v Rossii [Vidal's Handbook. Medicines in Russia]. — М., 2022. [in Russian]
6. Pogorelyj V.E. Vlijanie preparatov citohroma S na autoreguljaciju mozgovogo krovotoka v uslovijah ishemii mozga [The Effect of Cytochrome C Preparations on Autoregulation of Cerebral Blood Flow in Conditions of Cerebral Ischemia] / V.E. Pogorelyj, M.D. Gaevyj, A.V. Strit [et al.] // Jeksperim. i klin. farmakol [Experim. and Clin. Pharmacol]. — 1996. — № 5. — P. 18. [in Russian]
7. Mirzozan R.S. Farmakologija raznonapravlennyh nejromediatornyh mehanizmov reguljicii mozgovogo krovoobrashhenija [Pharmacology of Multidirectional Neurotransmitter Mechanisms of Regulation of Cerebral Circulation] / R.S. Mirzozan // Jeksperim. i klin. farmakol [Experiment. and Clin. Pharmacol]. — 2017. — Vol. 80. — № 9. — P. 35-39. [in Russian]
8. Chernikov M.V. R2 Y-antagonisticheskaja aktivnost' proizvodnyh benzimidazola [P2 Y-antagonistic Activity of Benzimidazole Derivatives] / M.V. Chernikov, A.A. Spasov // P2Y1-Receptory. Molekuljarno-biologicheskie, himicheskie i farmakologicheskie aspekty [P2Y1 Receptors. Molecular Biological, Chemical and Pharmacological Aspects] / Ed. by A.A. Spasova. — Lambert Academic Publishing, 2016. — P. 33-58. [in Russian]
9. Lysenko T.A. Izuchenie vlijanija 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]
10. Lysenko T.A. Vlijanie nekotoryh proizvodnyh benzimidazola na pokazateli sistemnoj gemodinamiki i sokratimost' miokarda u boдрstvujushhijh kryс v uslovijah jeksperimental'nogo ishemicheskogo insul'ta [The Effect of Some Benzimidazole Derivatives on Systemic Hemodynamics and Myocardial Contractility in Awake Rats under Conditions of Experimental

Ischemic Stroke] / T.A. Lysenko, A.V. Arl't, E.E. Zacepina // Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal [International Research Journal]. — 2021. — № 7-1(109). — P. 176-179. [in Russian]

11. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines] / A.N. Mironov. — M.: Grif i K, 2012. — Pt. 1. — 944. p. [in Russian]

12. Zarubina I.V. Jeksperimental'noe obosnovanie primeneniya proizvodnykh benzimidazola v kachestve protivostenicheskikh sredstv posle cherepno-mozgovej travmy [Experimental Substantiation of the Use of Benzimidazole Derivatives as Antiasthenic Agents after Traumatic Brain Injury] / I.V. Zarubina, F.N. Nurmanbetova, P.D. Shabanov // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija [Experimental and Clinical Pharmacology]. — 2005. — Vol. 68. — № 3. — P. 46-49. [in Russian]