

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.135.27>

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОФИЦИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ДИБАЗОЛА В ТРЕХ ДОЗАХ НА СИСТЕМНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И ПОКАЗАТЕЛИ СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА У БОДРСТВУЮЩИХ КРЫС

Научная статья

Лысенко Т.А.^{1,*}

¹ ORCID : 0000-0002-7909-1106;

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск, Российская Федерация

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

Аннотация

Известно, что производные бензимидазола имеют широкий спектр фармакологических эффектов. При изучении влияния вновь синтезированных производных бензимидазола на показатели системной гемодинамики, на индексы сократимости мышц миокарда у бодрствующих животных в качестве препарата сравнения был выбран официальный препарат дибазол, который также является производным бензимидазола. В связи с чем целью нашей работы было изучение действия этого препарата на данные параметры в трех дозах -0,1; 0,01 и 0,001 от LD-50. В результате проведенной работы выяснилось, что эффект дибазола на системную гемодинамику, на индексы сердца зависит от дозы. Препарат в дозе 0,02 мг/кг (0,001 от LD-50) не оказывал достоверного влияния ни на показатели системной гемодинамики, ни на показатели сократимости миокарда. В дозе 2 мг/кг (0,01 от LD-50) дибазол оказывает достоверное влияние на показатели сократимости миокарда. Наиболее выраженное действие на показатели центральной гемодинамики у бодрствующих животных наблюдалось при изучении введения дибазола в дозе 20 мг /кг (0,1 от LD-50). Дибазол в этой дозе достоверно снижает системное артериальное давление, систолическое левожелудочковое давление и скорость нарастания сокращения миокарда.

Ключевые слова: дибазол, артериальное давление, частота сердечных сокращений, показатели сократимости миокарда.

A COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECT OF THE OFFICIAL DRUG DIBAZOL IN THREE DOSES ON SYSTEMIC HAEMODYNAMICS AND INDICES OF MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN AWAKE RATS

Research article

Lisenko T.A.^{1,*}

¹ ORCID : 0000-0002-7909-1106;

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russian Federation

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

Abstract

It is known that benzimidazole derivatives have a wide range of pharmacological effects. When studying the effect of newly synthesized benzimidazole derivatives on systemic hemodynamic parameters and myocardial muscle contractility indices in awake animals, the officinal drug dibazol, which is also a benzimidazole derivative, was chosen as a comparison drug. Therefore, the aim of our work was to examine the effect of this drug on these parameters in three doses -0.1; 0.01 and 0.001 of LD-50. As a result of this work it was determined that the effect of dibazol on systemic haemodynamics, on cardiac indices depends on the dose. The drug at a dose of 0.02 mg/kg (0.001 of LD-50) had no significant effect neither on the indices of systemic haemodynamics, nor on the indices of myocardial contractility. At a dose of 2 mg/kg (0.01 of LD-50) dibazol had a significant effect on myocardial contractility indices. The most significant effect on central haemodynamic parameters in awake animals was observed when studying dibazol administration at a dose of 20 mg/kg (0.1 of LD-50). Dibazol in this dose significantly reduces systemic arterial pressure, systolic left ventricular pressure and the rate of increase of myocardial contraction.

Keywords: dibazol, blood pressure, heart rate, myocardial contractility indices.

Введение

В настоящее время проявляется огромный научный интерес к производным бензимидазола. Официальным представителем этой группы является дибазол (2-Бензилбензимидазола гидрохлорид) [1], [2]. Дибазол обладает миотропным спазмолитическим действием, расширяет сосуды, снижает артериальное давление, стимулирует функции спинного мозга, применяется как мягкое иммуностимулирующее, адаптогенное средство [2], [3], [4], [5]. Изучая влияние новых производных бензимидазола на системную гемодинамику, на показатели сократимости миокарда мы остановили свой выбор на официальном препарате дибазоле в качестве препарата сравнения [4], [5], [6], [7]. Дибазол является уже довольно глубоко изученным препаратом, влияющим на многие физиологические параметры [8], [9], [10], [11]. Он снижает тонус сосудов и внутренних органов. Механизм снижения внутриклеточного тонуса до сих пор остается неизвестным, предполагается, что одним из механизмов действия является влияние на фосфодиэстеразу. Иммуностимулирующее действие с регуляцией баланса между циклическим гуанозинмонофосфатом и циклическим аденозинмонофосфатом [10]. Исходя из литературных данных можно предположить, что дибазол через NO-зависимый

механизм активации вторичного посредника цГМФ может модулировать активацию АТФ-чувствительных калиевых каналов, тем самым благоприятствуя вазо- и кардиопротекции [9], [10]. Нами в данной работе изучено влияние официального препарата дибазола в трех дозах на показатели артериального давления, ритм сердечных сокращений, на конечное диастолическое давление, на индексы сократимости миокарда.

Методы и принципы исследования

Изучение влияния официального препарата дибазола на системное артериальное давление, частоту сердечных сокращений и показатели сократимости миокарда изучали на 24 беспородных бодрствующих крысах-самцах массой 330-350 гр. Данные животные были разделены на 3 группы, по восемь животных в каждой. В первый день экспериментальной работы животные были введены в наркоз с помощью калипсола (100 мг/кг массы животного). Для изучения показателей сердечных индексов полиэтиленовый катетер вводили в левый желудочек сердца через правую сонную артерию. Введение катетера в сердце через крупные сосуды, это единственный способ измерять давление в полостях сердца, не обнажая его и не подвергая проколу его через кожу. Такое определение давления в полостях сердца имеет большое значение. Этот способ позволяет оценивать реагирование сердца на изменения его диастолического заполнения кровью и без этого невозможно получить показатели, необходимые для оценки сократимости сердца по скорости нарастания давления в желудочке в изоволюмический период систолы. Второй полиэтиленовый катетер, для изучения артериального давления, вводили в брюшную аорту через левую бедренную артерию. Еще один катетер, для введения изучаемого препарата, вводили в яремную вену. Периферические концы катетеров проводили под кожей и фиксировали в межлопаточной области. Через 24 часа после операции, то есть уже у бодрствующих животных с помощью компьютерной программы Bioshel фиксировали исходные данные частоты сердечных сокращений, системного артериального давления, конечного систолического левожелудочкового давления, скорости нарастания сокращения мышц миокарда, скорости расслабления мышц миокарда, индексы Верагута и др. После чего каждой группе животных в яремную вену вводили дибазол в соответствующей дозе. Изменения, которые произошли после введения дибазола, приведены в процентном отношении к исходным показателям. Различия считались достоверными при уровне значимости $P < 0,05$ для парных выборок по критерию Стьюдента. Результаты исследования обрабатывались с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2000 [12].

Основные результаты

Под действием дибазола в дозе 0,001 от LD-50 (0,2 мг/кг) у бодрствующих крыс наблюдалось снижение артериального давления от 1,2% на первой минуте до 3,3% на 60 минуте, но этот результат был недостоверен. Систолическое левожелудочковое давление (SLVP) также, как и системное артериальное давление недостоверно падало в течение часа. Наблюдалось недостоверное увеличение частоты сердечных сокращений. Конечное диастолическое давление (EDP) под влиянием дибазола в дозе 0,2 мг/кг массы животного, недостоверно повышалось начиная с первой минуты до 60-й. Показатели скорости нарастания сокращения миокарда (+DP/DT) на 10-30 минуте увеличивались, а на 60-й минуте уменьшались. Но и эти результаты были недостоверны. Индексы Верагута – контрактильный (DP/DT/P) определяет сократимость миокарда, модифицированный (dp/dt/Pd) определяет сократимость миокарда, независимо от показателей исходного артериального давления тоже недостоверно увеличивались. Полученные данные удостоверяют о том, что дибазол в дозе 0,2 мг/кг массы животного не оказывает статистически значимого эффекта ни на системное артериальное давление, ни на частоту сердечных сокращений, ни на показатели сократимости миокарда. При изучении действия дибазола на бодрствующих крысах в дозе 0,01 от LD-50 (2 мг/кг) показатели системной гемодинамики также были недостоверны. Контрактильный индекс Верагута достоверно снижался на протяжении всего времени наблюдения. На 10-й минуте он уменьшился на 9%, к 90-й минуте на 11,7%. Наблюдалось также достоверное уменьшение модифицированного индекса Верагута от 8% на 10-й минуте исследования, до 16,9% на 60-ой минуте. Результаты данного наблюдения показали, что дибазол в дозе 2 мг/кг снижает артериальное давление, частоту сердечных сокращений, но, к сожалению, данные результаты малодостоверны. Третьей группе животных вливали дибазол в дозе 20 мг/кг массы животного, что является 0,1 от LD-50. Дибазол в этой дозе оказывал статистически значимое угнетение системного артериального давления в течение всего времени наблюдения. Начиная с 10-й минуты наблюдалось снижение артериального давления на 5%, через 90 минут после начала эксперимента этот показатель был снижен на 4,4%. Систолическое левожелудочковое давление (SLVP) под влиянием дибазола в дозе 20 мг/кг массы достоверно угнеталось на протяжении 90 минут. Частота сердечных сокращений у бодрствующих лабораторных животных практически не изменялась. А вот скорость нарастания сокращения миокарда (+DP/DT) достоверно повысилась за 30 минут на 10%. Конечное диастолическое давление в течение всего наблюдения снижается, но, к сожалению, данные результаты недостоверны. На показатели контрактильного индекса Верагута (DP/DT/P), скорость расслабления миокарда (-DP/DT) дибазол в дозе 20 мг/ массы не оказывал влияния. Модифицированный индекс Верагута (dp/dt/Pd) в течение тридцати минут объективно снижался на 11,6%. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 1 и 2.

Таблица 1 - Влияние дибазола в дозе 0,2 мг/кг, 2 мг/кг, 20 мг/кг на показатели системной гемодинамики у бодрствующих белых крыс в процентах к исходному уровню на 60-й минуте наблюдения (M+m, n=8)

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.135.27.1>

Препарат	САД ММ HG	ЧСС уд/мин	SLVP ММ HG	EDP ММ HG
Исходные данные	126,0±7,5	304,0±18,9	148,0±7,2	16,0±1,9

Дибазол 0,2 мг/кг	-3,3±2,6	-3,7±1,8	-3,2±2,1	+18,0±8,9
Дибазол 2 мг/кг	-5,3±3,4	-5,0±2,5	-5,1±3,1	-10,0±5,7
Дибазол 20 мг/кг	-4,4±1,5*	-4,6±2,8	-5,2±1,0*	-24,0±6,6*

Примечание: * – $P < 0,05$ относительно исходных данных

Таблица 2 - Влияние дибазола в дозе 0,2 мг/кг, 2 мг/кг, 20 мг/кг на показатели сократимости миокарда у бодрствующих белых крыс в процентах к исходному уровню на 60-й минуте наблюдения (M+m, n=8)

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.135.27.2>

Препарат	+DP/DT ММ HG/S	-DP/DT ММ HG/S	DP/DT/P 1/S	dp/dt/Pd 1/S
Исходные данные	+11714±1144	-6683±131,9	142,0±9,6	170,0±18,0
Дибазол 0,2 мг/кг	-3,7±2,4	+3,1±2,1	+4,3±6,0	-13,0±8,0
Дибазол 2 мг/кг	-8,6±6,6	-7,6±6,8	-13,9±4,5*	-16,9±4,3*
Дибазол 20 мг/кг	+10,0±4,0*	-3,6±6,6	-2,3±1,8	-12,4±3,0*

Примечание: * – $P < 0,05$ относительно исходных данных

Обсуждение

Подводя итог нашей работе выяснили, что действие дибазола на бодрствующих крыс зависит от дозы. Дибазол в дозе 0,2 мг/кг (0,01 от LD-50) не оказывал значимого воздействия ни на системную гемодинамику, ни на сократимость миокарда. Достоверное положительное влияние на показатели сократимости миокарда оказывает дибазол в дозе 2 мг/кг. Наиболее выраженное действие на системную гемодинамику и сократимость миокарда у бодрствующих животных наблюдалось при введении дибазола в дозе 20 мг/кг. Препарат в этой дозе мягко снижает артериальное, систолическое левожелудочковое, конечное диастолическое давление и увеличивает скорость нарастания сокращения миокарда, модифицированный индекс Верагута уменьшается.

Заключение

В результате сравнительного изучения влияния дибазола на показатели системной гемодинамики и сократимости миокарда было выявлено, что он в дозе 20 мг/кг массы бодрствующего животного мягко снижает артериальное давление и уменьшает работу сердца. В связи с этим для дальнейшего изучения новых производных бензимидазола, в качестве препарата сравнения нами был избран официальный препарат дибазол в дозе 20 мг/кг массы животного.

Конфликт интересов

Не указан.

Conflict of Interest

None declared.

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.

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. Справочник Видаль 2022. Лекарственные препараты в России / ред. Е.А. Толмачева. — М., 2022. — 1120 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. — М.: Изд-во Новая волна, 2012. — 1216 с.
3. 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.
4. 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. Арльт, Е.Е. Зацепина // Международный научно-исследовательский журнал. — 2021. — № 7-1(109). — С. 176-179.
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. 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.

7. Рамш С.М. История создания отечественного лекарственного препарата дибазол / С.М. Рамш // Историко-биологические исследования. — 2011. — Т. 3. — № 4. — С. 36-59.
8. Скринаус С.С. Влияние дибазола на функциональную активность активируемых кальцием калиевых каналов большой проводимости (ВКСа) гладкомышечных клеток изолированного кольца аорты / С.С. Скринаус, С.С. Лазуко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2014. — № 3(47). — С. 28-32.
9. Лазуко С.С. Механизмы регуляции тонуса сосудов сердца: роль iNOS и калиевых каналов / С.С. Лазуко. — Витебск: ВГМУ, 2019. — 216 с.
10. Лазуко С.С. Дибазол модулирует эндотелийзависимое расслабление и функциональную активность атф-чувствительных калиевых каналов / С.С. Лазуко, С.С. Скринаус // Вестник фармации. — 2014. — № 1(63). — С. 82-89.
11. 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. — С. 320-327.
12. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Spravochnik Vidal' 2022. Lekarstvennyye preparaty v Rossii [Vidal Guide 2022. Drugs in Russia] / ed. by E.A. Tolmacheva. — М., 2022. — 1120 p. [in Russian]
2. Mashkovskij M.D. Lekarstvennyye sredstva [Medicinal Products] / M.D. Mashkovskij. — М.: Publishing House Novaja volna, 2012. — 1216 p. [in Russian]
3. Zarubina I.V. Jeksperimental'noe obosnovanie primeneniya proizvodnyh benzimidazola v kachestve protivoastenicheskikh sredstv posle cherepno-mozgovoj travmy [Experimental Substantiation of the Use of Benzimidazole Derivatives as Anti-Asthenic Agents after Craniocerebral Trauma] / 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]
4. Lysenko T.A. Vlijanie nekotoryh proizvodnyh benzimidazola na pokazateli sistemnoj gemodinamiki i sokratimost' miokarda u boдрstvujushhh krys v uslovijah jeksperimental'nogo ishemicheskogo insulta [Influence of Certain Benzimidazole Derivatives on Systemic Haemodynamics and Myocardial Contractility in Awake Rats in Experimental Ischaemic Stroke Conditions] / 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]
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. Meshherjakova N.V. Sintez proizvodnyh dibazola [Synthesis of Dibazole Derivatives] / N.V. Meshherjakova, S.I. Bobrovskij, Z.P. Belousova [et al.] // Butlerovskie soobshhenija [Butler Reports]. — 2013. — Vol. 34. — № 5. — P. 11-15. [in Russian]
7. Ramsh S.M. Istorija sozdaniya otechestvennogo lekarstvennogo preparata dibazol [History of Domestic Medicinal Product Dibazol Creation] / S.M. Ramsh // Istoriko-biologicheskie issledovaniya [Historical and Biological Research]. — 2011. — Vol. 3. — № 4. — P. 36-59. [in Russian]
8. Skrinaus S.S. Vlijanie dibazola na funkcional'nuju aktivnost' aktiviruemyh kal'ciem kalievyh kanalov bol'shoj provodimosti (VKSa) gladkomyshechnyh kletok izolirovannogo kol'ca aorty [Influence of Dibazol on the Functional Activity of Calcium Activated Large Conduction Potassium Channels of Smooth Muscle Cells of the Isolated Aortic Ring] / S.S. Skrinaus, S.S. Lazuko // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Journal of the Grodno State Medical University]. — 2014. — № 3(47). — P. 28-32. [in Russian]
9. Lazuko S.S. Mehanizmy reguljacji tonusa sosudov serdca: rol' iNOS i kalievyh kanalov [Mechanisms of Cardiac Vascular Tone Regulation: the Role of iNOS and Potassium Channels] / S.S. Lazuko. — Vitebsk: VSMU, 2019. — 216 p. [in Russian]
10. Lazuko S.S. Dibazol moduliruet jendotelijzavisimoe rasslablenie i funkcional'nuju aktivnost' atf-chuvstvitel'nyh kalievyh kanalov [Dibazol Modulates Endothelium-Dependent Relaxation and Functional Activity of Atf-sensitive Potassium Channels] / S.S. Lazuko, S.S. Skrinaus // Vestnik farmacii [Bulletin of Pharmacy]. — 2014. — № 1(63). — P. 82-89. [in Russian]
11. 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 Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky. Biology. Chemistry]. — 2018. — № 4. — P. 320-327. [in Russian]
12. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines] / A.N. Mironov. — М.: Grif and Co, 2012. — 944 p. [in Russian]