
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

**В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков, В. М. Берестовицкая,
О. С. Васильева, С. И. Сергеев**

НИИ фармакологии ВолГМУ, кафедра фармакологии и биофармации ФУВ ВолГМУ, кафедра органической химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ НОВЫХ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ГАМК-СОЕДИНЕНИЙ РГПУ-147 И РГПУ-195

УДК 616.12-092.4:547.466.3:616.89-008.441.13

Исследуемые соединения РГПУ-147, РГПУ-195 и препараты сравнения фенибут и пирацетам уменьшают токсическое действие этанола на сердце. У животных, получавших перечисленные вещества, в меньшей степени выражены нарушения сократимости и насосной функции сердца по сравнению с алкоголизированными животными контрольной группы, что проявляется в более высоких показателях УО, МОК, ОСВК, ЛСДК, снижении ВИМОК, ОПСС, повышении КБ и РДИ. Соединения РГПУ-147 и РГПУ-195 по влиянию на гемодинамические показатели сопоставимы с препаратами сравнения фенибутом и пирацетамом.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, структурные аналоги ГАМК, гемодинамические параметры.

V. N. Perfilova, I. N. Tjurenkov, V. M. Berestovizkaja, O. S. Vasiljeva, S. I. Sergeev

HAEMODYNAMIC CHANGES IN ALCOHOL-RECEIVING ANIMALS UNDER THE INFLUENCE OF NEW STRUCTURAL ANALOGUES GABA — RGPU-147 AND RGPU-195 COMPOUNDS

Tested RGPU-147, RGPU-195-compounds and medicinal preparations such as phenibut and piracetam reduce the toxic effect of ethanol on the heart. Contractility disorders and heart pumping ability are marked less in those animals which received compounds listed above, than in a control group of alcohol-receiving animals. That is seen in elevated indices of SV, MVB, VEB, LVB, CB, RDI and decrease in TEMBV, SVR. The effect of RGPU-147 and RGPU-195 compounds on haemodynamic indices is compared with phenibut and piracetam

Key words: chronic alcoholic intoxication, structural analogues GABA, haemodynamic parameters.

Циркуляторные расстройства, возникающие при алкоголизме, часто сопровождаются нарушениями сердечной деятельности и изменениями гемодинамики, в основе которых лежит возникновение синдрома малого выброса, обусловленного прямым кардиодепрессивным действием этанола и связанного с развитием острой токсической дистрофии миокарда, повышение конечно-диастолического объема, падение минутного объема крови (МОК), замедление скорости кровотока [4]. Кро-

ме того, имеет место нарушение реологии, гиперагрегация форменных элементов и повышение вязкости крови, что может вызвать изменения микроциркуляции и, в свою очередь, еще больше будет усугублять негативные гемодинамические сдвиги [1, 10, 11].

В настоящее время известно, что ГАМК и ее производные могут ограничивать симпатические влияния на сердце и сосуды, нормализовать показатели кардио- и гемодинамики при патологичес-

ких воздействиях [2, 9], улучшать микроциркуляцию [8], оказывать антиагрегантное действие [3].

В этой связи представлялось целесообразным исследовать влияние новых производных ГАМК-соединений РГПУ-147 и РГПУ-195 на гемодинамические показатели животных в условиях хронической алкогольной интоксикации.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на 36 белых беспородных крысах-самцах массой 260—280 г. Хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ) моделировали путем интрагастрального введения 50%-го раствора этанола в дозе 8 г/кг один раз в день в течение 30 дней [6]. Животные были разделены на 6 групп по 6 в каждой: 1-я группа — позитивного контроля (интактные, неалкоголизованные животные), получавшие физраствор интрагастрально, однократно в течение 30 дней в эквивалентных этанолу объемах, 2-я группа — животные, получавшие 50%-й раствор этанола в дозе 8 г/кг в течение 30 дней однократно, интрагастрально и физраствор внутривентриально за 40 минут до этанола (негативный контроль), 3, 4, 5 и 6-я группы — опытные, получавшие за 40 минут до введения этанола соединение РГПУ-147 (50 мг/кг), РГПУ-195 (25 мг/кг), фенибут (50 мг/кг) и пирацетам (200 мг/кг) внутривентриально 1 раз в день. С помощью реографа «4РГ 2М» системы Power Lab/4SP с ML135 Dual Bio и MLA0112 ECG Lead Switch Box регистрировались следующие параметры гемодинамики и сократимости сердца: частота сердечных сокращений (ЧСС); ударный (по Кубичеку) и минутный объемы крови (УО и МОК), количественно характеризующие объем крови, выбрасываемый левым желудочком в аорту за систолу и за минуту; объемная скорость выброса (ОСВК) и линейная скорость движения крови (ЛСДК); реографический индекс (РИ), косвенно отражающий ударный систолический объем левого желудочка; ударный индекс (УИ), позволяющий оценить систолический выброс сердца по отношению к антропометрическим размерам тела; время изгнания МОК (ВИМОК), внутрисистолический показатель (ВСП) и коэффициент Блюмбергера (КБ) — показатели, характеризующие интенсивность сокращения сердца; реографический диастолический индекс (РДИ) — показатель состояния оттока крови из артерий в вены и тонус венозных сосудов; максимальная скорость быстрого наполнения (V_{max}), характеризующая скорость наполнения крупных сосудов и уровень их тонуса; общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) — параметр, количественно отражающий постнагрузку на левый желудочек.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов было выявлено, что хроническая алкогольная ин-

токсикация приводит к негативным сдвигам гемодинамики и сократимости миокарда: УО и МОК у алкоголизованных животных контрольной группы были снижены на 27,2 ($p < 0,05$) и 18,2 ($p < 0,05$) % соответственно по сравнению с показателями интактной группы животных. Время изгнания МОК (ВИМОК) было увеличено на 24,8 %, ОПСС возросло на 20,6 %, АД при этом не изменилось. УИ, ОСВК, ЛСДК уменьшились на 40,3; 32,6 ($p < 0,05$) и 44,8 % соответственно. Было понижено также РИ, КБ и V_{max} (табл.).

В группе алкоголизованных животных, получавших соединение РГПУ-147, гемодинамические показатели сохранились на более высоком уровне по сравнению с контрольной группой, получавшей этанол. УО, МОК, УИ, ОСВК, ЛСДК были выше на 34,6 ($p < 0,05$); 24,5 ($p < 0,05$); 55,5 ($p < 0,05$); 21,7 ($p < 0,05$); 31,5 % соответственно, КБ — на 17,7 %, РДИ — на 44,5 %. ВИМОК не изменилось по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы алкоголизованных животных. Общее периферическое сопротивление сосудов было ниже на 23,7 %, V_{max} и РИ на 34,6 и 21,2 % соответственно по сравнению с показателями контрольной группы алкоголизованных животных.

Более высокие показатели УО, МОК, УИ, в сравнении с таковыми контрольной группы, оказались у животных, получавших соединение РГПУ-195: УО — на 48,4 % ($p < 0,05$), МОК — на 27 % ($p < 0,05$), УИ — на 58,3 % ($p < 0,05$), а также ОСВК и ЛСДК на 47,6 ($p < 0,05$) и 54,2 % ($p < 0,05$) соответственно, ВИМОК при этом было ниже такового алкоголизованных животных контрольной группы на 17,5 %, а ОПСС — на 19,3 %. Практически не отличались от показателей контрольной группы животных АД, РИ, КБ и V_{max} .

В группах алкоголизованных животных, получавших препараты сравнения пирацетам и фенибут, гемодинамические параметры были следующими: УО — на 37,7 ($p < 0,05$) и 69,2 % ($p < 0,05$), МОК — на 58,1 ($p < 0,05$) и 102,1 % ($p < 0,05$), УИ — на 60,5 ($p < 0,05$) и 104 % ($p < 0,05$), ОСВК — на 23,3 и 105 % и ЛСДК — на 39,6 и 117,8 % соответственно выше, чем в контрольной группе животных, которым вводился этанол. В группе животных, получавших пирацетам, ВИМОК было выше на 35,9 %, чем в контрольной группе, показатели ОПСС, РИ, РДИ, V_{max} были понижены на 37,4 ($p < 0,05$); 36,9; 8,3 и 54,4 % соответственно. Введение фенибута алкоголизованным животным привело к снижению ОПСС на 56,1 % ($p < 0,05$), КБ — на 25,9 %, РИ, РДИ и V_{max} увеличилось на 23,1; 16,8 и 37,6 %.

Таким образом, в результате проведенных экспериментов выявлено, что используемая модель хронической алкогольной интоксикации повреждающе действует на миокард, вызывая из-

менения его сократимости и насосной функции, что проявляется в уменьшении УО и МОК, увеличении ВИМОК, снижении объемной и линейной скоростей кровотока, РИ, КД и Vmax. ОПСС у алкоголизованных животных увеличивалось на фоне снижения МОК, что может способствовать нарушению гемоперфузии органов и тканей.

Исследуемые соединения РГПУ-147, РГПУ-195 и препараты сравнения фенибут и пирацетам уменьшают токсическое действие этанола на сердце. У животных, получавших перечисленные вещества, в меньшей степени выражены нарушения сократимости и насосной функции сердца по

ТАБЛИЦА

Влияние производных ГАМК на гемодинамические показатели у животных, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации (%)

Показатели	Исследуемые группы животных					
	интакт	алкоголь+ физраствор	алкоголь+ РГПУ-147	алкоголь+ РГПУ-195	алкоголь+ пирацетам	алкоголь+ фенибут
АДс	77,3 ± 23,4	79,0 ± 22,8 (2,1)	73,3 ± 25,9 (-7,2)	76,0 ± 17,4 (-3,7)	70,10 ± 9,69 (-11,2)	67,2 ± 18,6 (-15)
АДд	63,5 ± 21,1	60,3 ± 16,0 (-5)	56,1 ± 24,0 (-6,9)	62,8 ± 17,3 (4,14)	58,3 ± 13,7 (-3,1)	53,3 ± 18,5 (-11,5)
УО (по Кубичеку), мл	0,360 ± 0,041	0,264 ± 0,039* (-27,2)	0,356 ± 0,075** (34,6)	0,390 ± 0,059** (48,4)	0,36 ± 0,03** (37,7)	0,440 ± 0,096** (69,2)
УИ, мл/м ²	1,51 ± 0,16	0,9 ± 0,1* (-40,3)	1,40 ± 0,42** (55,5)	1,42 ± 0,34** (58,3)	1,44 ± 0,17** (60,5)	1,84 ± 0,56** (104)
ОПСС, дин х см х с ⁻⁵	30,5 ± 10,4	35,98 ± 10,19 (20,6)	27,4 ± 13,2 (-23,7)	29,0 ± 7,8 (-19,3)	22,5 ± 6** (-37,4)	15,7 ± 5,0** (-56,1)
МОК, мл/ми	175,10 ± 6,86	143,13 ± 6,57* (-18,2)	178,3 ± 20,6** (24,5)	181,8 ± 11,9** (27)	226,3 ± 44,3** (58,1)	289,3 ± 81,0** (102,1)
ВИМОК, с	22,2 ± 6,4	27,71 ± 8,20 (24,8)	28,80 ± 5,67 (3,9)	22,85 ± 3,30 (-17,5)	37,60 ± 5,68** (35,9)	26,40 ± 3,62 (-4,6)
ОСВК, мл/с	7,99 ± 1,36	5,38 ± 0,81* (-32,6)	6,55 ± 0,56** (21,7)	7,94 ± 1,60** (47,6)	6,63 ± 1,20 (23,3)	11,00 ± 3,14** (105)
ЛСДК, см/с	33,7 ± 9,9	18,60 ± 3,18 (-44,8)	24,48 ± 7,54 (31,56)	28,70 ± 4,77** (54,2)	25,9 ± 2,5** (39,6)	40,50 ± 7,57** (117,8)
РИ, мм рт. ст.	3,39 ± 2,42	2,52 ± 1,66 (-25,6)	1,98 ± 1,26 (-21,2)	2,67 ± 0,56 (5,9)	1,59 ± 0,72 (-36,9)	3,10 ± 1,42 (23,1)
КБ, %	364,6 ± 103,1	299,8 ± 155,0 (-17,7)	352,1 ± 112,0 (17,7)	299,9 ± 151,1 (0)	357,6 ± 60,6 (19,2)	222,1 ± 52,3 (-25,9)
ВСП, %	84,3 ± 24,2	88,6 ± 12,0 (5)	17,40 ± 0,62 (5,3)	85,2 ± 20,5 (-3,8)	99,6 ± 11,4 (12,4)	77,55 ± 13,20 (-12,5)
РДИ, у. е.	0,970 ± 0,036	1,053 ± 0,170 (8,2)	1,52 ± 0,56 (44,5)	1,22 ± 0,31 (16,3)	0,96 ± 0,13 (-8,3)	1,23 ± 0,29 (16,8)
Vmax	8,62 ± 1,14	5,41 ± 3,40 (-37,2)	3,53 ± 2,18 (-34,6)	5,39 ± 5,63 (-0,4)	2,46 ± 2,16 (-54,4)	7,44 ± 4,39 (37,6)

Примечание. В скобках изменения показателей в % по сравнению с контрольной группой алкоголизованных животных; показатели в % (в скобках) у группы алкоголизованных животных относительно контрольной группы интактных животных.

* Изменения показателей достоверны по отношению к группе интактных животных по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$;

** изменения показателей достоверны по отношению к контрольной группе алкоголизованных животных по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемчук А. Ф. // Украинський кардіологічний журнал. — 2000. — № 4. — С. 68—71.
 2. Галенко-Ярошевский П. А., Медведев О. С., Уваров А. В. и др. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 1998. — № 12. — С. 662—665.

сравнению с алкоголизованными животными контрольной группы, что проявляется в более высоких показателях УО, МОК, ОСВК, ЛСДК, снижении ВИМОК, ОПСС, повышении КБ и РДИ. Соединения РГПУ-147 и РГПУ-195 по влиянию на гемодинамические показатели сопоставимы с препаратами сравнения фенибутом и пирацетамом.

Вероятно, улучшение гемодинамических показателей под влиянием производных ГАМК связано с их способностью ограничивать выброс катехоламинов симпатическими структурами [7], улучшать микроциркуляцию [8], снижать агрегацию эритроцитов и тромбоцитов [5].

3. Гречко О. Ю. Кардиоваскулярные свойства новых производных фенибута и карфедона: дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2000. — 24 с.
 4. Кретьова И. Г. // Вестн. СамГМУ. — 2004. — № 2. — С. 15—21.
 5. Ледяев М. Я. Влияние новых соединений — производных гамма-аминомасляной кислоты на агрегацию тромбоцитов и

свертывание крови: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1986.— 24 с.

6. Любимов Б. И., Яворский А. Н., Сорокина А. В. и др. // Фармакология и токсикология. — 1983. — Т. 46, № 2. — С. 98—102.

7. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.

8. Перфилова В. Н. и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. — № 2 (18). — С. 78—81.

9. Тюренков И. Н., Перфилова В. Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2008. — 204 с.

10. Цыппенкова В. Г. Алкогольная кардиомиопатия и внезапная сердечная смерть: дис. докт. мед. наук. — М., 1988.— 45 с.

11. Яковченко В. Я., Грудцын Г. В., Галкин А. В. // Сов. медицина. — 1987. — № 4. — С. 62—65.

М. В. Черников, А. А. Спасов, П. М. Васильев

Кафедра биологии и кафедра фармакологии ВолГМУ,
лаборатория экспериментальной фармакологии ВНЦ РАМН

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ СТРУКТУРНЫХ ФРАГМЕНТОВ ВЕЩЕСТВ С ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

УДК 615.1:54

Представлены результаты сравнения химической структуры новых трициклических производных бензимидазола с H_1 -, H_2 -антагонистической и H_3 -агонистической активностью и известных фармакологических агентов с соответствующей рецепторной активностью. Описаны структурные соответствия, выявленные в результате проведенного анализа.

Ключевые слова: рецепторы, гистамин, бензимидазолы.

M. V. Chernikov, A. A. Spasov, P. M. Vassiliev

ANALYSIS OF FUNCTIONAL STRUCTURAL FRAGMENTS FOR HISTAMINERGIC SUBSTANCES

Chemical structures of new tricyclic benzimidazoles and common agents with H_1 -, H_2 -antagonist and H_3 -agonist activities were compared. Structural similarities of these compounds were described.

Key words: receptors, histamine, benzimidazoles.

В ранее проведенных исследованиях [2, 3] рядов химических веществ, относящихся к N^9 -замещенным имидазо[1,2-а]бензимидазола (29 соединений), N^1 -замещенным имидазо[1,2-а]бензимидазола (10 соединений), N^9 -замещенным 2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (4 соединения), N^4 -замещенным 1,2,4-триазоло[1,5-а]бензимидазола (3 соединения) и N^1 -замещенным 2-аминобензимидазола (5 соединений), было обнаружено, что некоторым соединениям присуща выраженная антагонистическая активность по отношению к гистаминовым H_1 - и H_2 -рецепторам, а также агонистическая — к H_3 -рецепторам.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление функционально значимых фрагментов веществ, демонстрирующих различные виды гистаминергической активности, в частности H_1 -, H_2 -антагонистическую и H_3 -агонистическую.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения фармакофорного анализа в рамках данного исследования использована Ин-

формационная технология (ИТ) прогноза биологической активности химических соединений «Микроскоп» (версия 4.1 от 03.2006 г.).

Основной методики [1] являются полученные методами теории распознавания образов QSAR-зависимости, связывающие полуквантитативные градации биологической активности и структуру соединений, представленную в виде матрицы структурных дескрипторов. Информационным наполнением системы служат базы данных по структуре известных химических веществ с соответствующими видами биологической активности. В частности, в данном исследовании в качестве обучающих выборок использовались созданные с помощью стандартных компьютерных химических программ наборы структур соединений, антагонистов гистаминовых H_1 -, H_2 - и агонистов гистаминовых H_3 -рецепторов: как известных, описанных в литературе, так и новых — конденсированных и неконденсированных производных бензимидазола. Данные по известным веществам с рецепторной активностью взяты из справочника Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms / Ed.: