
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, Д. Д. Бородин

Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ,
Научно-исследовательский институт фармакологии ВолгГМУ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА, МЕКСИДОЛА И ТРИМЕТАЗИДИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ВЫЗВАННОЙ ОККЛЮЗИЕЙ НИСХОДЯЩЕЙ ВЕТВИ ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

УДК 616.12-008.46-085.31

Показано, что окклюзия нисходящей ветви левой коронарной артерии (ОНВЛКА) в течение 28 суток приводит к возникновению хронической сердечной недостаточности (ХСН) у животных, о чем свидетельствуют негативные гемодинамические сдвиги и высокий процент зоны некроза миокарда. Мексидол, в большей степени, и милдронат обладают кардиопротекторным действием в условиях экспериментальной ХСН, ограничивают изменения гемодинамических показателей и зону некроза миокарда у животных. Триметазидин не эффективен на данной модели ХСН.

Ключевые слова: окклюзия нисходящей ветви левой коронарной артерии, хроническая сердечная недостаточность, мексидол, милдронат, триметазидин.

I. N. Tyurenkov, V. N. Perfilova, D. D. Borodin

COMPARATIVE EFFICACY OF MILDRONATE, MEXIDOLE AND TRIMETAZIDINE IN CHRONIC HEART FAILURE CAUSED BY THE OCCLUSION OF THE LEFT CORONARY ARTERY DESCENDING BRANCH

It is shown that occlusion of the left coronary artery descending branch (OLCADB) leads to chronic heart failure (CHF) in animals within 28 days, as it is evidenced by the negative hemodynamic changes and high percentage of myocardium necrosis zones. Mildronate and, lately, mexidole displayed cardio-protective effect in CHF experimental condition limiting hemodynamic changes and myocardium necrotic zone in animals. Trimetazidine proved ineffective when administered in this model of CHF.

Key words: occlusion of the left coronary artery descending branch, chronic heart failure, mildronate, mexidole, trimetazidine

При ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности широко используется направление лекарственной терапии, которое можно обозначить как «цитопротекция» и рассматривать как метод оптимизации метаболизма на уровне кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда. К основным цитопротекторам в настоящее время относят мексидол, триметазидин и милдронат [4, 5]. Несмотря на, казалось бы, достаточную изученность пре-

паратов, не было проведено сравнительной оценки их эффективности при хронической сердечной недостаточности (ХСН).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительное изучение эффективности милдроната, мексидола и триметазида при ХСН, вызванной окклюзией нисходящей ветви левой коронарной артерии (ОНВЛКА).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 55 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 9—10 месяцев массой 280—340 г. Животные получены из Филиала «Столбовая» ГУ НЦБМТ РАМН г. Чехов, Московская область.

Формирование групп для изучения эффективности применения милдроната, триметазида и мексидола при ХСН, вызванной ОНВЛКА, осуществлялось методом накопления до 10 выживших животных в группе. Учитывая количество погибших животных на разных этапах эксперимента, получили следующие группы:

1. Контрольная группа — животные ($n = 16$) с экспериментальным инфарктом миокарда (ЭИМ), получавшие внутривенно физиологический раствор за час до ОНВЛКА и ежедневно в течение 28 дней после ОНВЛКА.

2. Опытная группа — животные ($n = 14$) с ЭИМ, получавшие внутривенно милдронат в дозе 50 мг/кг за час до ОНВЛКА и ежедневно в течение 28 дней после ОНВЛКА.

3. Опытная группа — животные ($n = 13$) с ЭИМ, получавшие внутривенно триметазидин в дозе 25 мг/кг за час до ОНВЛКА и ежедневно в течение 28 дней после ОНВЛКА*.

4. Опытная группа — животные ($n = 12$) с ЭИМ, получавшие внутривенно мексидол в дозе 100 мг/кг за час до ОНВЛКА и ежедневно в течение 28 дней после ОНВЛКА.

Экспериментальный инфаркт миокарда моделировали ОНВЛКА на границе верхней и средней трети. После наркотизации (хлоралгидрат, 400 мг/кг) проводилась интубация и перевод животного на искусственное дыхание (аппарат «Вита», Россия). Далее в четвертом межреберье делалась торакотомия, затем перикардотомия и перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии на границе ее верхней и средней трети. После чего рану ушивали, животное экстубировали.

Исходно экспериментальным животным проводилась запись электрокардиограммы (ЭКГ) и реограммы, затем у 3 животных поочередно из каждой группы ежедневно моделировался ЭИМ. Исследуемые препараты вводились внутривенно за 30 минут до ОНВЛКА и далее 1 раз в сутки в течение 28 дней.

Запись ЭКГ и реограммы проводилась через час, 14 и 28 дней после моделирования инфаркта миокарда с помощью реографа 4РГ-2М, системы Power Lab/4SP с ML135 Dual Bio Amp и MLA0112 ECG Lead Switch Box с использованием оригинального пакета программ и компьютера Pentium. Регистрировались следующие кардио- и гемодинамические параметры: артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный (по Кубичеку) и минутный объемы крови (УО, МОК).

*Исключение составляет триметазидин, ввиду большого числа гибели животных, особенно в первые 7 дней после ЭИМ (из 13 животных погибло 10), формирование данной группы пришлось приостановить.

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) определяли расчетным способом по формуле: $ОПСС (дин \cdot см^5 \cdot с^{-1}) = [АД / МОК] \cdot 1332 \cdot 60$, где АД — артериальное давление в мм рт. ст.; МОК — минутный объем крови в мл/мин., 1332 — коэффициент перевода мм рт. ст. в дин; 60 — коэффициент для перевода минуты в секунды.

Артериальное давление регистрировалось с хвоста животного неинвазивным методом. После 28 суток у эвтаназированных животных извлекали сердце, освобождали его от перикарда, отделяли предсердия и правый желудочек. Левый желудочек рассекали в плоскости, перпендикулярной его оси, на 5 блоков одинаковой толщины. Блоки выдерживали в среде, содержащей нитросиний тетразолий, при этом интактная ткань приобретала темно-синюю окраску, а зона некроза оставалась бесцветной. Далее определяли общую массу блока и массу некротизированной ткани, рассчитывали процент зоны (объема) некроза. Сравнивали процент некроза миокарда животных опытной и контрольной группы и на основании этого судили об уменьшении (увеличении) зоны инфаркта под влиянием исследуемых веществ на каждом уровне и в левом желудочке в целом [3].

В работе были использованы: милдронат-3 (2,2,2-триметил-гидразиний) пропионата дигидрат (ПАО Гриндекс, Рига, Латвия), мексидол (этилметил-гидроксипиридина сукцинат) (ООО НПК «ФармаСофт», Москва, Россия), триметазидин (Тримектал-3АО «Вертекс» СПб., Россия).

Статистическую обработку результатов исследований проводили в пакете прикладных программ «Statistika 6.0», используя стандартные параметрические и непараметрические методы, с учетом предварительной проверки выборок на нормальность распределения. При сравнении результатов опытов с альтернативной формой реакции использовался точный критерий Фишера для четырехпольных таблиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 14 дней после ОНВЛКА в контрольной группе погибло 6 животных (4 — в 1-е сутки после операции, одно животное — на 4-е сутки и одно — на 10-е) из 16, что составило 37,5 %. В группах животных, получавших милдронат и мексидол, летальных исходов было 4 из 14 и 2 из 12, соответственно 28,6 и 16,7 %. Самый высокий процент гибели животных наблюдался в группе, получавшей триметазидин, — 10 из 13 животных погибло в разные послеоперационные сроки, что составило 76,9 % и было практически вдвое больше, чем в контрольной группе. Мы не сочли возможным продолжать набор животных до 10 выживших из-за значительной их гибели в группе, получавшей триметазидин. Поэтому гемодинамические показатели у инфарцированных животных, получавших этот препарат, были сняты через час после ОНВЛКА у 13 животных, через 14 и 28 дней только у 3 животных (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

Количество случаев гибели животных с ЭИМ

Группы животных	Доза, мг/кг	Сутки после ОНВЛКА									Всего животных	Всего погибло, (%)
		1	2	3	4	5	6	10	12	13		
1. Физ. р-р + ЭИМ	—	4	—	—	1	—	—	1	—	—	16	6 (37,5)
2. Милдронат + ЭИМ	50	2	—	—	1	—	—	—	—	1	14	4* (28,6)
3. Триметазидин + ЭИМ	25	2	1	2	—	1	1	—	—	3	13	10 (76,9)
4. Мексидол + ЭИМ	100	—	—	1	—	—	—	—	1	—	12	2* (16,7)

* Данные статистически достоверны по сравнению с группой животных, получавших триметазидин по χ^2 -критерию Фишера.

Разница в изменениях АД во всех исследуемых группах была статистически недостоверна по сравнению с контролем (табл. 2).

У животных контрольной группы ЧСС увеличивалась на 11,3 через час после окклюзии коронарной артерии, на 14-е и 28-е сутки на 16,8 и 11,8 % соответственно по сравнению с исходными данными, что могло способствовать повышению потребности миокарда в кислороде, снижению коронарного кровотока и соответственно увеличению зоны инфаркта миокарда. В группе животных, получавшей милдронат, отмечалось выраженное урежение сердечного ритма через час после ОНВЛКА, а в последующем периоде при регистрации ЭКГ на 14-й и 28-й день ЧСС уже не

отличалась от исходной. У животных, которым вводились триметазидин и мексидол, отмечалось незначительное снижение ЧСС во все время наблюдения (табл. 3).

Ударный и минутный объемы крови у инфарцированных животных контрольной группы существенно уменьшались через час, на 14-е и 28-е сутки после операции по сравнению с исходными данными. УО и МОК в опытных группах животных снижались через час после ОНВЛКА в меньшей степени, чем в контрольной группе, к 14-м и 28-м суткам показатели повышались, за исключением группы животных, получавших триметазидин, где изменения УО и МОК были выраженными во все периоды наблюдения (табл. 4, 5).

ТАБЛИЦА 2

Влияние исследуемых препаратов на артериальное давление у животных с ЭИМ ($M \pm S$, мм рт. ст.)

Группы животных	Дозы, мг/кг	Исходные данные	Через час после ОНВЛКА, (%)	Через 14 дней после ОНВЛКА, (%)	Через 28 дней после ОНВЛКА, (%)
1. Физ. р-р + ЭИМ	—	97,6 ± 19,8	74,6 ± 21,9 (-23,6)	101,8 ± 9,9 (4,3)	100,5 ± 15,9 (3,0)
2. Милдронат + ЭИМ	50	99,1 ± 24,6	64,9 ± 18,6 (-34,5)	97,0 ± 28,0 (-2,2)	88,6 ± 25,2 (-10,6)
3. Триметазидин + ЭИМ	25	107,2 ± 24,0	83,7 ± 20,4 (-21,9)	91,2 ± 6,7 (-14,9)	82,1 ± 17,2 (-23,4)
4. Мексидол + ЭИМ	100	100,3 ± 25,7	69,1 ± 31,6 (-31,1)	82,9 ± 18,6 (-17,3)	76,4 ± 15,2 (-23,8)

Примечание. В скобках — изменение АД в % по отношению к исходным данным.

ТАБЛИЦА 3

Влияние исследуемых препаратов на ЧСС у животных с ЭИМ ($M \pm S$, уд. в мин)

Группы животных	Дозы, мг/кг	Исходные данные	Через час после ОНВЛКА, (%)	Через 14 дней после ОНВЛКА, (%)	Через 28 дней после ОНВЛКА, (%)
1. Физ.р-р + ЭИМ	—	397,7 ± 86,8	442,6 ± 63,8 (11,3)	464,5 ± 54,9 (16,8)	444,9 ± 51,3 (11,8)
2. Милдронат + ЭИМ	50	416,2 ± 74,1	356,2 ± 36,4* (-14,4)	404,5 ± 74,6 (-2,8)	408,0 ± 91,2 (-1,9)
3. Триметазидин + ЭИМ	25	377,9 ± 93,7	383,8 ± 33,9 (1,5)	352,5 ± 99,2 (-6,7)	353,1 ± 127,3 (-6,6)
4. Мексидол + ЭИМ	100	388,3 ± 84,2	364,9 ± 31,9 (-6)	369,2 ± 62,6 (-4,9)	371,9 ± 103,4 (-4,2)

Примечание. В скобках — изменение ЧСС в % по отношению к исходным данным.

* Данные достоверны по сравнению с контрольной группой животных по t -критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$.

В контрольной группе животных ОПСС существенно возрастало через час, на 14-е и 28-е сутки после ОНВЛКА на 29,6; 43,9 и 38,2% соответственно по сравнению с исходными данными, что на фоне падения сердечного выброса могло при-

вести к снижению гемоперфузии жизненно важных органов. Изменения ОПСС в опытных группах животных были менее выражены по сравнению с контролем, за исключением животных, получавших триметазидин (табл. 6).

ТАБЛИЦА 4

Влияние исследуемых препаратов на УО крови у животных с ЭИМ ($M \pm S$, мл)

Препараты	Дозы, мг/кг	Исходные данные	Через час после ОНВЛКА, (%)	Через 14 дней после ОНВЛКА, (%)	Через 28 дней после ОНВЛКА, (%)
1. Физ. р-р + ЭИМ	—	0,576 ± 0,080	0,299 ± 0,070 (-48)	0,356 ± 0,090 (-38,2)	0,386 ± 0,100 (-33)
2. Милдронат + ЭИМ	50	0,615 ± 0,100	0,391 ± 0,100 (-36,4)	0,438 ± 0,080 (-28,8)	0,506 ± 0,100* (-17,8)
3. Триметазидин + ЭИМ	25	0,619 ± 0,080	0,355 ± 0,100 (-42,6)	0,371 ± 0,050 (-40)	0,389 ± 0,100 (-37,2)
4. Мексидол + ЭИМ	100	0,613 ± 0,090	0,404 ± 0,070* (-34,2)	0,475 ± 0,080* (-22,5)	0,525 ± 0,090* (-14,4)

Примечание. В скобках — изменение УО в % по отношению к исходным данным.

* Данные достоверны по сравнению с контрольной группой животных по t -критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$.

ТАБЛИЦА 5

Влияние исследуемых препаратов на МОК у животных с ЭИМ ($M \pm S$, мл/мин)

Группы животных	Дозы, мг/кг	Исходные данные	Через час после ОНВЛКА, (%)	Через 14 дней после ОНВЛКА, (%)	Через 28 дней после ОНВЛКА, (%)
1. Физ. р-р + ЭИМ	—	230,8 ± 65,3	133,6 ± 40,5 (-42,1)	165,8 ± 45,3 (-28,1)	172,2 ± 52,4 (-25,4)
2. Милдронат + ЭИМ	50	249,4 ± 40,8	137,3 ± 37,6 (-44,9)	175,9 ± 11,1 (-29,5)	205,8 ± 58,6 (-17,5)
3. Триметазидин + ЭИМ	25	229,9 ± 69,3	142,5 ± 50,6 (-38)	129,4 ± 33,7 (-43,7)	144,4 ± 76,1 (-37,2)
4. Мексидол + ЭИМ	100	237,4 ± 59,2	148,3 ± 34,0 (-37,5)	177,3 ± 49,2 (-25,3)	195,7 ± 19,7 (-17,6)

Примечание. В скобках — изменение МОК в % по отношению к исходным данным.

ТАБЛИЦА 6

Влияние исследуемых препаратов на ОПСС у животных с ЭИМ ($M \pm S$, $\text{дин} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{с}^{-1}$)

Группы животных	Дозы, мг/кг	Исходные данные	Через час после ОНВЛКА, (%)	Через 14 дней после ОНВЛКА, (%)	Через 28 дней после ОНВЛКА, (%)
1. Физ. р-р + ЭИМ	—	36410,0 ± 12013,0	47199,0 ± 15992,4 (29,6)	52414,0 ± 14780,3 (43,9)	50310,0 ± 17472,3 (38,2)
2. Милдронат + ЭИМ	50	31910,0 ± 9946,4	41270,2 ± 18759,5 (29,33)	43494,0 ± 12481,8 (36,3)	34368,57 ± 7392,10 (7,7)
3. Триметазидин + ЭИМ	25	38989,0 ± 11549,1	51732,0 ± 23867,6 (32,7)	54764,0 ± 11566 (40,4)	56971,0 ± 32773,6 (46,1)
4. Мексидол + ЭИМ	100	32292,0 ± 14211,5	36330,0 ± 12551,6 (12,5)	40507,0 ± 15324,3 (25,4)	33119,0 ± 16629,7 (2,5)

Примечание. В скобках — изменение ОПСС в % по отношению к исходным данным.

В контрольной серии экспериментов через 28 суток после моделирования ЭИМ четко сформировалась зона некротического поражения левого желудочка сердца, составлявшая 24,6%. В группах животных, получавших в течение 28 суток после перевязки

нисходящей ветви левой коронарной артерии милдронат в дозе 50 мг/кг, мексидол — 100 мг/кг и триметазидин — 25 мг/кг, зона некроза равнялась соответственно 22,4; 20,3 и 23,4%, то есть на 8,7; 17,5 и 4,9 меньше, чем у контрольной группы (табл. 7).

ТАБЛИЦА 7

Влияние препаратов на зону некроза миокарда экспериментальных животных ($M \pm S$)

Препарат	Доза, мг/кг	Масса левого желудочка, мг	Масса зоны некроза, мг	% зоны некроза
1. Физ. р-р	—	559,7 ± 69,9	137,6 ± 59,6	24,6
2. Милдронат	50	518,3 ± 52,8	116,4 ± 25,5	22,4
3. Триметазидин	25	540,9 ± 40,1	126,4 ± 31,7	23,4
4. Мексидол	100	541,0 ± 59,8	109,7 ± 31,1	20,3

Таким образом, в результате проведенных экспериментов выявлено, что при ЭИМ, вызванном ОНВЛКА, у животных контрольной группы происходило снижение АД, насосной функции сердца (УО и МОК), увеличение ОПСС на фоне возрастания ЧСС, что создает неблагоприятные гемодинамические условия для гемоперфузии тканей различных органов, в том числе миокарда и мозга. Уменьшение кровоснабжения мозга может вести к активации симпатических центров, увеличению их влияний на сосуды, чем и объясняется рост ОПСС, которое повышает постнагрузку для сердца со сниженными инотропными резервами. Уменьшение кровоснабжения почек, вследствие снижения АД, может стимулировать выработку ренина и активацию системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), что также ведет к увеличению ОПСС и постнагрузки, к ухудшению условий для выброса крови миокардом. В итоге, в контрольной группе животных отмечался высокий процент зоны инфаркта миокарда и гибели животных.

В группе животных, получавших милдронат и мексидол, отмечаются менее выраженные изменения гемодинамических параметров, чем у животных контрольной группы, препараты ограничивают зону некротического повреждения в условиях ЭИМ. Самым неэффективным на данной модели ХСН оказался триметазидин. Ввиду большого количества случаев гибели животных в первые 14 дней гемодинамические параметры через 28 дней регистрировались у 3 животных, и поэтому говорить о достоверности представленных результатов невозможно.

Все исследуемые нами препараты нашли широкое применение в кардиологической практике.

Триметазидин является антиоксидантом и прямым ингибитором бета-окисления длинно- и короткоцепочечных жирных кислот, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления жирных кислот (3-кетоацил-КоА-тиолазную) [12], что сопровождается накоплением недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий, относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением образования свободных радикалов [10]. Кроме того, в исследовании «EMIP-FR» (European Myocardial Infarction Project — Free Radicals) было показано, что триметазидин, применяемый в качестве антиоксиданта, например для лечения инфаркта миокарда в виде 48-часовой инфузии (кратковременно, в острой фазе), по эффективности сравним с плацебо. В нашем исследова-

нии триметазидин оказался не эффективным в лечении хронической сердечной недостаточности, вызванной ОНВЛКА, гибель животных была выше, чем в группе контроля.

Милдронат «Гриндекс» (мельдоний-3(2,2,2-триметилгидразин)пропионат, как и триметазидин, уменьшает интенсивность бета-окисления свободных жирных кислот посредством предотвращения поступления их в митохондрии, но в отличие от триметазида он ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, не ограничивая проникновение в митохондрии короткоцепочечных и их окисление, что не приводит к накоплению недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий и не оказывает токсического действия на дыхание митохондрий [11]. Милдронат является одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, обеспечивающей переход гамма-бутиробетана в карнитин, поэтому снижает карнитин-зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии [7]. Для милдроната характерна антиоксидантная, антиишемическая активность, что дает положительный эффект при стенокардии, инфаркте миокарда, ХСН [8]. В наших исследованиях милдронат оказывает умеренное кардиопротективное действие, превосходя по эффективности триметазидин, уступая мексидолу по влиянию на выживаемость животных и ограничению зоны некроза после инфаркта миокарда.

Механизм действия мексидола, используемого нами в исследованиях, определяют его антиоксидантные свойства, способность стабилизировать биомембраны клеток, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать работу рецепторных комплексов и прохождение ионных токов [1].

Мексидол улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда при инфаркте, сократительную функцию сердца, а также уменьшает проявления систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. Препарат улучшает клиническое течение инфаркта миокарда, повышает эффективность проводимой терапии, ускоряет восстановление функциональной активности миокарда ЛЖ, снижает частоту возникновения аритмий и нарушений внутрисердечной проводимости [1, 2, 6]. Препарат нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза, восстанавливает и/или улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность

нитропрепаратов, улучшает реологические свойства крови, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности [4, 5, 9]. Мексидол был эффективнее всех препаратов и в наших исследованиях, о чем свидетельствует менее выраженное снижение гемодинамических показателей у инфарцированных животных, получавших мексидол и низкий процент зоны некроза миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Мексидол обладает наиболее выраженным кардиопротекторным действием у животных с ХСН, вызванной ОНВЛКА. Препарат ограничивает зону некроза миокарда на 17,5 % по сравнению с контрольной группой животных, сохраняет гемодинамические показатели на более высоком уровне.

2. Милдронат оказывает умеренное защитное действие на миокард, превосходя по эффективности триметазидин, уступая мексидолу по влиянию на выживаемость животных и ограничению зоны некроза после инфаркта миокарда.

3. Триметазидин не эффективен в лечении хронической сердечной недостаточности, вызванной ОНВЛКА, о чем свидетельствует высокий процент гибели животных в группе, получавшей препарат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т. А. // Психофармакология и биологическая наркология. — 2001. — № 1. — С. 2—12.
2. Гарькин Г. Г. Сравнительная оценка кардиопротекторного эффекта обзидана, мексидола, эмоксипина, димефосфона и предуктала при ишемии миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саранск, 2001. — 22 с.
3. Гацура С. В. // Фармакология кардиотропных средств. — М., 1984. — С. 82—86.
4. Голиков А. П., Полумисков В. Ю., Михин В. П. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 6, Ч. 2. — С. 66—74.
5. Голиков А. П., Давыдов Б. В., Руднев Д. В. и др. // Кардиология. — 2005. — Т. 45. — № 7. — С. 21—26.
6. Горячева Т. В. Исследование противоаритмической активности препарата мексикор в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саранск, 2003. — 16 с.
7. Калвинш И. Я. Милдронат — механизм действия и перспективы его применения. — Рига, 2002. — 39 с.
8. Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В. // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 69—74.
9. Котляров А. А., Сернов Л. Н. // Рос. кардиол. журн. — 2003. — № 5. — С. 77—82.
10. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. — 2010. — Т. 2, № 82. — С. 45—51.
11. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. // Trends Cardiovasc. Med. — 2002. — Vol. 12, № 6. — P. 275—279.
12. Lopaschuk G. D. // Coron. Artery Dis. — 2001. — Vol. 12 (Suppl. 1). — P. 8—11.

М. П. Парамонова, Д. А. Бабков, А. А. Озеров, М. С. Новиков, Г. Н. Солодунова

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии ВолгГМУ,
Лаборатория фармацевтической химии Волгоградского медицинского научного центра

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ.

VI. СИНТЕЗ НОВЫХ 1-ЦИННАМИЛ-3-БЕНЗИЛ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

УДК 615.3:547.854.4

Обработкой 1-циннамилурацила соответствующими бензилгалогенидами, содержащими различные заместители в ароматическом кольце, осуществлен синтез новых 1-циннамил-3-бензил производных урацила, выход которых составил 73—81 %. Данные соединения представляют интерес в качестве потенциальных анти-ВИЧ-1-агентов.

Ключевые слова: синтез, урацил, N-алкилирование, потенциальные противовирусные агенты.

M. P. Paramonova, D. A. Babkov, A. A. Ozerov, M. S. Novikov, G. N. Solodunova

ANTIVIRAL AGENTS.

VI. SYNTHESIS OF NEW 1-CINNAMYL-3-BENZYLURACIL DERIVATIVES

Treatment of 1-cinnamyluracil with benzylhalides containing different substituents in aromatic cycle led to 3-benzyl-1-cinnamyluracil derivatives with a 73—81 % yield. These compounds are of interest as potential anti-HIV-1 agents.

Key words: synthesis, uracil, N-alkylation, potential antiviral agents.

Высокоэффективная антиретровирусная терапия способна существенно замедлить прогресс ВИЧ-инфек-

ции и переход ее в стадию СПИД, позволяя ВИЧ-инфицированному человеку жить полноценной жизнью. Со-