

К.В.Тарасова, І.М.Карвацький, В.Г.Шевчук, Л.М.Ягупольський

## Комплексний вплив активаторів і блокаторів мембранних каналів на показники гемодинаміки щурів з нормальним артеріальним тиском та зі спонтанною гіпертензією

*В опытах на крысах с нормальным давлением (линия Вистар) и со спонтанной гипертензией (линия SHR) исследовали влияние на показатели гемодинамики синтезированного в Институте органической химии НАН Украины фторсодержащего соединения «С», в одной молекуле которого содержатся структуры блокатора кальциевых каналов фторидона и активатора калиевых каналов флокалина. Показано, что отдельно взятые фторидон (0,5 мг/кг) и флокалин (0,1 мг/кг), который обладает дозозависимым эффектом, вызывают гипотензивную реакцию, снижают общее периферическое сопротивление сосудов, по разному (фторидон уменьшает, а флокалин повышает) действуют на ударный объем крови и не меняют ритм сердца. Соединение «С» (0,5 мг/кг) вызывает снижение артериального давления, общего периферического сопротивления сосудов, сердечного ритма и повышение ударного объема крови, причем у животных линии SHR более выраженное, чем у крыс линии Вистар.*

### ВСТУП

З метою корекції серцево-судинної системи при артеріальній гіпертензії часто використовують комбіновані схеми лікування. При цьому враховують можливість фармакодинамічної взаємодії препаратів. Так, при одночасному призначенні антагоністів кальцієвих каналів верапамілу або дилтіазему з β-адреноблокаторами може сумуватися негативний інотропний вплив цих препаратів, що призводить до значного погіршення функції лівого шлуночка [1]. Одночасне використання ніфедипіну в комбінації з β-адреноблокаторами, діуретиками, з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, навпаки, цілком виправдано, тому що нівелюються небажані ефекти цих препаратів, а комбінація ніфедипіну з нітратами небажана, оскільки може призвести до надмірної вазодилатації, до значного зниження артеріального тиску і появи

побічних дій [1]. Використання ніфедипіну в комбінаціях з іншими препаратами дозволяє зменшити його дозу і, таким чином, уникнути побічних ефектів. [1]. Отже, застосування комбінованої терапії для лікування артеріальної гіпертензії є досить поширеним, але до останнього часу не представлено такої комбінації, в якій поєднується дія активаторів і блокаторів мембранних каналів. Нині є лише поодинокі роботи, в яких досліджувались ефекти поєданого впливу модуляторів мембранних каналів на серцево-судинну систему [5, 7]. В Інституті органічної хімії НАН України було створено гібридну сполуку „С”, яка поєднує в одній молекулі структуру 4-арил-1,4-дигідропіридинового ядра фторидону (фторвмісного аналога ніфедипіну), що зумовлює її дію як блокатора кальцієвих каналів і структуру молекули флокаліну – фторвмісного аналога пінацидилу, – яка визначає її активуючий ефект на калієві канали

© К.В.Тарасова, І.М.Карвацький, В.Г.Шевчук, Л.М.Ягупольський

[3]. Було виявлено, що ця сполука зменшує артеріальний тиск, скоротливу активність мезентеріальних артерій і ворітної вени щурів з нормальним тиском [5, 7].

Метою нашої роботи було провести порівняльне дослідження впливу гібридної сполуки „С”, окремо взятих її компонентів (флокаліну та форидону), а також їх суміші на показники гемодинаміки щурів з нормальним тиском і зі спонтанною гіпертензією.

## МЕТОДИКА

Дослідження проводили на дорослих щурах з нормальним тиском лінії Вістар (контроль,  $n = 37$ ) і щурах лінії SHR (дослід,  $n = 25$ ) зі спонтанною гіпертензією. Маса щурів 250–300 г. Тварин наркотизували тіопенталом натрію (30 мг/кг). Визначали показники гемодинаміки: систолічний і діастолічний артеріальний тиск ( $AT_{\text{сист.}}$  і  $AT_{\text{діаст.}}$ ) в сонній артерії прямим методом за допомогою електроманометра, частоту серцевих скорочень (ЧСС) – за електрокардіограмою, ударний об’єм крові (УОК) – реографічним методом, за формулою Кубічека, у вихідному стані та через кожні 5 хв протягом 60 хв після введення речовин. У вихідному стані у щурів лінії Вістар  $AT_{\text{сист.}}$  і  $AT_{\text{діаст.}}$  становили  $140,44 \pm 7,14$  і  $108,67$  мм рт. ст.  $\pm 6,51$  мм рт. ст. відповідно. У щурів лінії SHR ці показники у вихідному стані були такими:  $AT_{\text{сист.}}$   $207,2 \pm 3,44$  і  $AT_{\text{діаст.}}$   $142,6$  мм рт.ст.  $\pm 2,29$  мм рт.ст. Хвилинний об’єм крові (ХОК) і загальний периферичний опір судин (ЗПО) визначали розрахунковим методом. Гемодинамічні параметри записували на приладі “Polygraph System 600”, (“Nihon Kohden”, Японія). Флокалін, форидон і гібридну сполуку розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО), кінцева концентрація якого була мінімальною та не впливала на показники гемодинаміки. Речовини вводили повільно в підключичну вену. У дослідах було використано 37 щурів лінії

Вістар і 25 щурів зі спонтанною гіпертензією (SHR).

Визначення достовірності отриманих результатів проводили за методом Стьюдента–Фішера за допомогою комп’ютерної програми Microsoft Excell XP з пакету програм Microsoft Office XP. Результати вважали достовірними при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У першій серії експериментів досліджували вплив фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів флокаліну. Слід відзначити дозозалежний ефект речовини на показники гемодинаміки. Так, при введенні флокаліну в дозі 0,1 мг/кг виявили певне зниження  $AT_{\text{сист.}}$ , більш істотне зменшення  $AT_{\text{діаст.}}$ , ЗПО, деяке збільшення УОК і ХОК і відсутність змін ЧСС (табл. 1). При введенні флокаліну в дозі 0,2 мг/кг  $AT_{\text{сист.}}$  і  $AT_{\text{діаст.}}$  знижувалися більш істотно, ЧСС значно зменшувалась, УОК збільшувався, а ХОК знижувався внаслідок зменшення ЧСС (див. табл. 1).

Таким чином, активатор АТФ-залежних калієвих каналів флокалін має дозозалежний ефект і викликає суттєві зміни гемодинаміки у контрольних щурах. Зменшення артеріального тиску, особливо діастолічного, пов’язано з тим, що флокалін збільшує дифузію іонів калію через АТФ-залежні канали. Це спричинює підвищення порогу деполяризації гладеньком’язових клітин судин, зменшення їх збудливості. Відбувається розслаблення гладеньких м’язів судин, що призводить до їх розширення та зменшення опору току крові. Підвищення УОК і ХОК, імовірно, пов’язано зі збільшенням коронарного кровотоку та зменшенням ЗПО судин. Перше призводить до підвищення скоротливої здатності міокарда, друге – до зменшення опору викиду крові в судини. При збільшенні дози введеного препарату вдвічі вплив на тонус судин виявився більш сильним, що призведе-

**Таблиця 1. Вплив різних концентрацій флокаліну на показники системної гемодинаміки щурів з нормальним рівнем артеріального тиску**

Показник	Флокалін	
	0,1 мг/кг	0,2 мг/кг
Артеріальний тиск, мм рт. ст.		
систоличний	-8,0±0,7*	-33,5±1,5**
діастолічний	-15,0±4,0*	35,2±2,0**
Частота серцевих скорочень, хв <sup>-1</sup>	0	-41,0±2,0**
Ударний об'єм крові, мл	+7,86±2,14*	+20,0±5,0**
Хвилинний об'єм крові, мл/хв	+7,88±2,15*	-29,0±1,2**
Загальний периферичний опір судин, Н·с·см <sup>-5</sup>	-20,59±3,3*	-9,67±1,2*

Примітка. Тут і в табл. 2–4 знак „+” чи „-” – підвищення чи зниження показника у відсотках відносно контрольного значення.

\*P<0,05, \*\*P<0,02.

ло до істотного зниження артеріального тиску. Однак значення ХОК, як показника насосної функції серця, зменшувалася внаслідок зменшення ЧСС. Такі результати можна пояснити тим, що флокалін в дозі 0,2 мг/кг, очевидно, уже викликає пригнічення потенціалу дії кардіоміоцитів, зменшення їх збудливості. Отримані результати узгоджуються з даними літератури, які свідчать, що нові фторвмісні активатори калієвих каналів ПФ-5 і ПФ-10 є сильнодіючими судинотропними речовинами, здатними залежно від дози викликати вазодилатацію чи вазоконстрикцію [3]. В інших дослідках [4] на ізольованому серці морської свинки, було показано дозозалежні ефекти активаторів АТФ-потенційованих калієвих каналів на силу серцевих скорочень (показник – тиск у лівому шлуночку) й опір коронарних судин. Так, левкромакалім від 1 до 10 мкмоль/л збільшував силу скорочення лівого шлуночка та зменшував опір коронарних судин, а при збільшенні часу перфузії препаратом у дозі 10 мкмоль/л тиск у лівому шлуночку різко зменшувався і відбувалася зупинка серця. В наших дослідженнях більш ефективною є доза флокаліну 0,1 мг/кг, при якій зниження артеріального тиску відбувається внаслідок зменшення тону судин, а насосна функція серця збільшується. Особливо важливий

такий ефект при лікуванні артеріальної гіпертензії, яка супроводжується збільшенням ЗПО судин і порушенням насосної функції серця.

У другій серії експериментів досліджували вплив форидону на показники гемодинаміки контрольних щурів (лінія Вістар). Форидон вводили в підключичну вену в середньотерапевтичній для людини дозі (відповідно до дози ніфедипіну – 0,5 мг/кг) [2]. Як і очікувалося, форидон, як блокатор кальцієвих каналів, викликав суттєве зниження артеріального тиску і УОК (табл. 2). Те, що ЧСС залишилася незмінною, теж не викликало здивування, тому що форидон є фторвмісним аналогом ніфедипіну, який відноситься до групи похідних дигідропіридину [3], а останні, згідно з класифікацією антагоністів кальцію, збільшують або не змінюють ЧСС [1].

У третій серії експериментів досліджували ефекти поєднаного впливу форидону та флокаліну на гемодинаміку. З цією метою одній групі контрольних щурів лінії Вістар у вену вводили суміш названих препаратів, а другій групі – гібридну сполуку „С”, яка поєднує в одній молекулі структури форидону та флокаліну, в дозі 0,5 мг/кг.

Результати показали, що як під впливом суміші форидону та флокаліну, так і під впливом гібридної сполуки „С”, відбулися

**Таблиця 2. Вплив форидону, флокаліну, їх суміші та сполуки „С” на показники системної гемодинаміки щурів з нормальним артеріальним тиском**

Показник	Форидон, 0,5 мг/кг	Флокалін, 0,1 мг/кг	Форидон і флокалін	Сполука „С”, 0,5 мг/кг
Артеріальний тиск, мм рт. ст.				
систоличний	-22,15±0,15**	-8,0±0,7*	-37,42±3,1**	-38,6±3,61*
діастолічний	-24,4±2,6**	15±4,0*	-40,55±0,5**	-43,25±1,45**
Частота серцевих скорочень, хв <sup>-1</sup>	0	0	-11,9±4,7	-8,59±3,0
Ударний об'єм крові, мл	-37,4±2,16**	+7,86±2,14*	+35,9±0,6**	+26,05±2,2**
Загальний периферичний опір судин, Н · с · см <sup>-5</sup>	-20,4±2,0**	-20,59±3,3*	-29,0±0,64**	-28,6±1,2**

істотні зміни показників гемодинаміки (див. табл. 2). Слід зазначити, що більш суттєво зменшується АТ<sub>діаст.</sub>, ніж АТ<sub>сист.</sub>. Обидві речовини помірно зменшували ЧСС, але ця властивість виражена менше у сполуки „С”. І, нарешті, обидві сполуки викликають суттєве підвищення УОК.

Таким чином, сполука „С” впливає на показники гемодинаміки аналогічно суміші компонентів, але дещо ефективніше знижує артеріальний тиск, меншою мірою пригнічує частоту скорочень серця, досить сильно підвищує його насосну функцію.

Спеціальна серія дослідів присвячена вивченню впливу гібридної сполуки „С” і окремих її компонентів (форидону та флокаліну) на гемодинаміку щурів зі спонтанною гіпертензією (дослідні). Показано, що внутрішньовенне введення форидону в дозі 0,5 мг/кг більш суттєво змінює показники гемодинаміки дослідних щурів (табл. 3).

Так, артеріальний тиск (систоличний і діастолічний) знижувався майже вдвічі сильніше у дослідних щурів порівняно з контрольними. ЧСС також суттєво знижувалася. З отриманих результатів можна зробити висновок, що вплив блокатора кальцієвих каналів форидону на гемодинаміку щурів лінії Вістар і SHR різний. Причину такої відмінності можна пояснити тим, що щури лінії SHR більш чутливі до антагоністів кальцію. Блокада кальцієвих каналів призводить до зменшення сили скорочень міокарда та дилатації судин, і цей поєднаний механізм зменшує серцевий викид крові та ЗПО і, таким чином, викликає зниження артеріального тиску. Аналогічний ефект спостерігається у пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском, котрі реагують на введення блокаторів кальцієвих каналів більш вираженою гіпотензією, ніж люди з нормальним тиском [6].

**Таблиця 3. Вплив форидону (0,5 мг/кг) та флокаліну (0,1 мг/кг) на показники системної гемодинаміки щурів з нормальним (контроль) і підвищеним (дослід) тиском**

Показник	Форидон		Флокалін	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Артеріальний тиск, мм рт. ст.				
систоличний	-22,15±0,15**	-41,35±3,05**	-8,0±0,7*	-27,44±2,5**
діастолічний	-24,4±2,6*	-42,8±1,21**	-15,0±4,0*	-33,82±3,3**
Частота серцевих скорочень, хв <sup>-1</sup>	0	-19,85±3,85*	0	-5,93±0,3**
Ударний об'єм крові, мл	-37,4±2,16**	-13,95±1,05*	+7,86±2,14*	+20,17±4,0*
Загальний периферичний опір судин, Н · с · см <sup>-5</sup>	-20,4±2,0**	-19,55±2,55**	-20,9±3,**	-34,99±0,6**

Таблиця 4. Вплив суміші форидону та флокаліну і гібридної сполуки „С” на показники системної гемодинаміки щурів з нормальним (контроль) і підвищеним (дослід) тиском

Показник	Суміш		Сполука “С”	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Артеріальний тиск, мм рт. ст.				
систоличний	-37,42±3,1**	-43,19±1,9**	-38,6±3,61**	-43,39±4,16**
діастолічний	-40,55±0,5**	-50,25±5,62*	43,25±1,45**	-54,65±1,44**
Частота серцевих скорочень, хв <sup>-1</sup>	-11,9±4,7	-22,9±0,5**	-8,59±3,0	-11,53±1,16*
Ударний об’єм крові, мл	+35,9±0,6**	+40,1±1,8**	+26,05±2,2**	+31,8±0,57**
Загальний периферичний опір судин, Н · с · см <sup>-5</sup>	-29,0±0,64**	-35,69±2,88*	-28,6±1,2**	-42,7±0,8**

Очевидно, що такий принцип, згідно з яким ступінь зменшення артеріального тиску під впливом дигідропіридинових антагоністів Са<sup>2+</sup> залежить від його вихідного рівня, властивий і форидону як фторвмісного блокатора кальцієвих каналів L-типу.

Щури зі спонтанною гіпертензією виявилися також більш чутливими і до впливу флокаліну (див. табл. 3). Так, на відміну від контрольних щурів, у них ЧСС незначно знижувалася. АТ<sub>сист.</sub> зменшувався більше ніж утричі сильніше, АТ<sub>діаст.</sub> – більше ніж удвічі, майже вдвічі інтенсивніше падав ЗПО судин, тобто складається враження, що флокалін має більш виражений судинний ефект, ніж кардіальний.

Результативніший вплив на показники системної гемодинаміки у контрольних і дослідних щурів справляє сполука „С” (0,5 мг/кг) порівняно з простою сумішню форидону та флокаліну (табл. 4). Гібридна сполука дещо ефективніше знижує АТ<sub>діаст.</sub> істотно зменшує ЗПО судин, удвічі менше пригнічує ЧСС.

Слід зазначити, що гібридна сполука „С” ефективніше знижує артеріальний тиск у дослідних щурів переважно внаслідок більш вираженого зменшення ЗПО судин, а не впливу на роботу серця.

Таким чином, калієва гіперполяризація мембрани сумісно з блокадою входу іонів кальцію в гладеньком’язові клітини судин викликала їх розслаблення, що спричи-

нювало, в кінцевому результаті, зниження тону судин, зменшення ЗПО та артеріального тиску. З отриманих результатів видно, що сполука „С”, як і окремі її компоненти (форидон і флокалін), більш суттєво змінюють показники гемодинаміки у щурів з гіпертензією, ніж у тварин з нормальним тиском. Отже, вираженість дії форидону, флокаліну та гібридної сполуки „С” залежить від вихідного рівня артеріального тиску: при високому рівні вони більш ефективно його знижують, ніж при низькому.

**K.V.Tarasova, I.M.Karvatsky, V.G.Shevchuk,  
L.M.Yagupolskii**

#### THE COUPLING INFLUENCE OF AGONISTS AND ANTAGONISTS MEMBRANES CHANNELS ON HEMODYNAMIC OF NORMOTENSIVE AND HYPERTENSIVE RATS

It has been investigated the influence of synthesized in Institute of Organic Chemistry NA of Science fluorinated Compound “C” on haemodynamic indexes of normotensive (Wistar) and hypertensive (SHR) rats. Molecules of Compound ‘C’ contain the blocker of calcium channels foridon and the potassium channels activator floccalin. It was shown that separately used foridon (0.5 mg/kg) and floccalin (which has dose – depended effect) evoke hypertensive reaction, decreasing the total peripheral resistance. They differently affect the systolic blood volume (foridon decreases and floccalin increases) but do not change the heart rate. Compound “C” (0.5 mg/kg) decreases arterial pressure and total peripheral vessels resistance, decreases heart rate and increases systolic blood volume. In hypertensive animals these effects were more pronounced in comparison with normotensive animals.

*A.A.Bogomoletz National Medical University, Kiev*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Марцевич С.Ю. Антагонисты кальция – эффективность и безопасность применения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Лечащий врач. – 1998. – № 5. – С.18–23.
2. Матыев Э.С. Сезонный фактор адаптации: Автореф. дис. ... д-ра, мед. наук. – М., 1992. – 16 с.
3. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. Дослідження вазомоторних ефектів нових фтормісних синтетичних активаторів АТФ-залежних калієвих каналів // Фізіол. журн. – 2000. – **46**, №4. – С. 17–22.
4. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. та ін. Дослідження кардіопротекторних ефектів нового фтормісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів // Фізіол. журн. – 2001. – **47**, №2. – С.16–23.
5. Шевчук В.Г., Ягупольський Л.М., Шаваран С.С. та ін. Вплив агоністів і антагоністів мембранних каналів на гемодинаміку та тонус судин // Фізіол. журн. – 1999. – № 1–2. – С.35–39.
6. Levine B.T., Sica D. Non - dihydropyridine Calcium antagonists. – In: Hypertension primer. Second edition. The essentials of high blood pressure. – 2000. – P.382–384.
7. Yagupolskii L.M., Antepohl W., Artung F. et al. Vasorelaxation by new hybrid compounds containing dihydropyridine and pinacidil – like moieties // J. Med. Chem. – 1999. – **42**, № 25. – P.5266–5271.

*Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця*

*Матеріал надійшов до редакції 18.03.2004*