

Р.Б. Струтинський, Р.А. Ровенець, О.П. Нещерет, Л.В. Тумановська,  
Т.М. Бойчук, Б.В. Джуран, О.О. Мойбенко

## Вплив лікарської форми флокаліну на перебіг ішемії–реперфузії міокарда

*У дослідях на анестезованих собаках з відтворенням експериментальної ішемії (90 хв) та реперфузії (180 хв) показано кардіопротекторний вплив фармакологічного preconditionування, викликаного введенням лікарської форми (таблетки) фторвмісного активатора аденозинтрифосфат (АТФ)-чутливих калієвих ( $K_{\text{АТФ}}$ ) каналів – флокаліну за допомогою зонда в середину шлунка. Вибрана доза 2,2 мг/кг за умов фізіологічної норми мала мінімальний вплив на показники кардіогемодинаміки. Проведене дослідження дало змогу визначити зміну цих показників під час розвитку захисного антиішемічного механізму фармакологічного preconditionування та окреслити основні кардіопротекторні реакції, пов'язані зі змінами в кардіогемодинаміці при ішемії–реперфузії міокарда. З нашої точки зору, до позитивних впливів флокаліну, що можуть сприяти його кардіопротекторним ефектам, можна віднести попередження реперфузійного підвищення загальнопериферичного опору та опору коронарних судин серця, а також помірне зниження артеріального тиску, що послаблює навантаження на уражене серце і сприяє збереженню серцевого викиду в перші години ішемії. Позитивним можна також вважати відносно збереження показників скоротливої активності міокарда в період реперфузії. Одним із найвагоміших показників розвитку захисного механізму фармакологічного preconditionування при передішемічному введенні лікарської форми флокаліну є зменшення розміру некротичної ділянки міокарда, а, отже, зони інфаркту, в експериментах з ішемією–реперфузією міокарда порівняно з контролем на  $42,53\% \pm 2,91\%$ .*

*Ключові слова:*  $K_{\text{АТФ}}$ -канали, флокалін, лікарська форма, ішемія–реперфузія, кардіогемодинаміка, інфаркт міокарда.

### ВСТУП

Відомо, що активація аденозинтрифосфат (АТФ)-чутливих калієвих каналів ( $K_{\text{АТФ}}$ ) каналів є однією з головних ланок ендогенного захисту серця при гіпоксії та ішемії міокарда [8, 27]. У механізмах захисту беруть участь  $K_{\text{АТФ}}$ -канали сарколемальної та внутрішньої мітохондріальної мембран кардіоміоцитів, судинних гладеньком'язових та ендотеліальних клітин [4, 8]. Відкриття  $K_{\text{АТФ}}$ -каналів плазматичної мембрани спричинює її гіперполяризацію та пригнічення входу в цитоплазму іонів кальцію [13, 19]. Це першочергово впливає на показники кардіогемодинаміки та за-

побігає значним пошкодженням міокарда під час ішемії та реперфузії. Активація цих каналів у судинних гладеньком'язових та ендотеліальних клітинах призводить до їх розширення і запобігає розвитку реперфузійних констрикторних реакцій в коронарних судинах [5]. Активація каналів плазматичної мембрани кардіоміоцитів зменшує витрати енергоресурсів (зокрема, АТФ, що якраз дуже важливо при ішемії) [18], зменшує реперфузійні порушення ритму серця [5, 6, 9], попереджує контрактуру міофібрил [8, 9], що може призвести до некротичного враження міокарда, гальмує метаболічні процеси в клітині і відповідно зменшує її потреби в кисні. Пригнічення

© Р.Б. Струтинський, Р.А. Ровенець, О.П. Нещерет, Л.В. Тумановська, О.О. Мойбенко

активності катаболітичних ферментів (фосфоліпази  $A_2$ , ліпоксигенази та інших). Це з одного боку, може попереджати деградацію фосфоліпідів мембран (мембраностабілізувальна дія), з другого – зменшувати утворення патогенних в умовах ішемії міокарда ейкозаноїдів, зокрема лейкотриєнів [2]. Активація каналів внутрішньої мембрани мітохондрій призводить до її деполаризації, зменшення надходження  $Ca^{2+}$  в матрикс мітохондрій, його залуження та помірне набухання, що сприяє збереженню енергоресурсів (АТФ) [16, 23] і запобігає їх перенавантаженню кальцієм, внаслідок чого попереджується відкриття транспортної пори, апоптоз, некроз та пригнічення вільнорадикальних процесів [15, 17, 20, 22]

Як виявилось, відкривати  $K_{ATP}$ -канали можливо і за допомогою активаторів цих каналів, що спричиняє розвиток потужних кардіопротекторних реакцій (передішемичне введення активаторів може імітувати феномен ішемичного прекондиціонування та отримало назву фармакологічного [24]) і зменшення патологічних проявів при гострому порушенні коронарного кровообігу [21]. Разом з цим використання активаторів цих каналів в клініці може викликати певні ускладнення, зокрема, порушення ритму серця, пригнічення продукції інсуліну і досить сильну гіпотензію [14]. Це стимулювало розробку нових, більш специфічних і менш токсичних активаторів  $K_{ATP}$ -каналів, зокрема фторвмісних [12, 25, 26]. В результаті досліджень нами було встановлено, що одним із найбільш перспективних нових фармакологічних активаторів  $K_{ATP}$ -каналів за своєю кардіопротекторною та спазмолітичною дією [1, 2], незначним впливом на вміст глюкози [10] та нешкідливістю [1, 7, 12] є флокалін.

Метою нашої роботи було дослідження кардіопротекторних ефектів лікарської форми (таблетки) нового вітчизняного фторвмісного активатора  $K_{ATP}$ -каналів сарколемальної та мітохондріальної мембран флокаліну в експериментах *in vivo* на анастезованих собаках.

## МЕТОДИКА

В роботі використовували метод ретроградної катетеризації лівої коронарної артерії, що дає змогу відтворювати ішемію–реперфузію без розтину грудної порожнини і зі збереженням спонтанного дихання. Перевагами цього методу є попередження травмування грудної клітки і перикарда та виникнення подразнення рефлексогенних зон серця з наступною зміною нервово-рефлекторних реакцій, а також гуморальних зсувів і збереження від'ємного тиску в грудній порожнині та попередження охолодження серця, що сприяє збереженню венозного повернення, кінцево-діастолічного об'єму та серцевого викиду.

Досліди виконували на безпородних 28 собаках масою від 15 до 24 кг, під хлоралозо-уретановим наркозом (0,07 та 0,7 г/кг, внутрішньовенно). Собаку фіксували на операційному столі та препарували обидві стегнові артерії, праву плечову артерію, сонні артерії та яремні вени з двох боків. Після введення гепарину (500 од/кг) крізь стегнові артерії катетеризували черевний відділ аорти та через ліву сонну артерію – лівий шлуночок серця, для реєстрації артеріального тиску та тиску в лівому шлуночку (К3, рис.1) відповідно. Через праву сонну артерію вводили тонкостінний нікелевий катетер (К1, див. рис.1), дистальна частина якого була відповідним чином вигнута, довжина катетера 25 см, зовнішній діаметр трубки 3 мм і внутрішній – 2,8 мм. Катетер ретроградно вводили у висхідний відділ аорти і до аортальних клапанів, де після повороту він міг бути просунутий у гирло лівої коронарної артерії. В цьому катетері знаходилася тefлонова жилка діаметром 0,8 – 1 мм з потовщенням на кінці, діаметр якого був на 0,2 мм більшим за внутрішній діаметр металевого катетера. Зовнішній кінець останнього був сполучений через трійник з манометром, що давало змогу реєструвати тиск у коронарному руслі. Потрапляння металевого

катетера в одну з гілок лівої коронарної артерії призводило до різкого зниження тиску. Після чого внутрішня тефлонова жилка просувалася вперед на 1 см, і розпочинали перфузію коронарної судини власною кров'ю тварини із плечової артерії через перфузійну помпу (ПП) з постійним об'ємом. Контроль адекватності кровотоку здійснювали за електрокардіограмою (ЕКГ), (положення 1, див. рис.1).

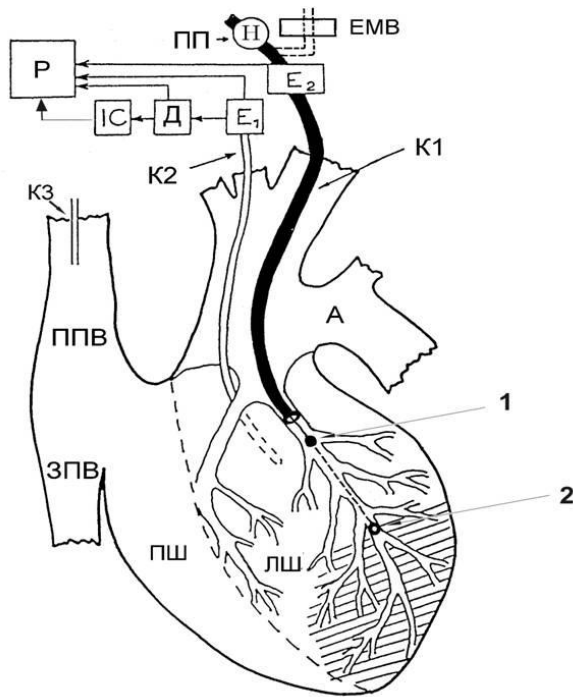


Рис. 1. Схема експерименту з катетеризацією, перфузією та емболізацією огинаючої гілки лівої коронарної артерії та реєстрацією показників кардіодинаміки. Дослід з моделюванням ішемії–реперфузії міокарда у тварин без розтину грудної порожнини.

А – аорта, ППВ, ЗПВ – передня та задня порожнисті вени, ПШ – правий шлуночок, ЛШ – лівий шлуночок, ПП – перфузійна помпа зі сталим об'ємом, ЕМВ – електромагнітний витратомір, К1 – металевий катетер для катетеризації та перфузії огинаючої гілки лівої коронарної артерії, К2 – катетер для вимірювання тиску в порожнині лівого шлуночка, К3 – катетер для внутрішньовенної інфузії препаратів, Е<sub>1</sub>, Е<sub>2</sub> – електроманометри, Д – диференціатор, ІС – прилад для реєстрації індексу скоротливості, Р – реєструючий прилад. 1 – штучний ембол у позиції оклюзії, 2 – штучний ембол у позиції оклюзії гілки коронарної артерії. Заштрихована ділянка – зона ішемії міокарда

Подальше просування внутрішньої жилки з обтуратором заклинювало дистальний відділ судини (положення 2, див. рис.1) і ішемії ділянки міокарда, що кровопостачалася через обтуровану судину (заштрихована зона). Через декілька секунд після заклинювання розвивалися характерні ЕКГ-ознаки ішемії, а саме зміщення сегмента ST від ізолінії, збільшення амплітуди зубця Т (I відведення). Реперфузії досягали підтягуванням тефлонової жилки до вихідного рівня. Положення ембола перевіряли також по закінченні експерименту і розтину грудної порожнини собаки і перикарда. Жилку вводили на таку саму довжину, що і під час експерименту, і в місці знаходження ембола накладали лігатуру навколо судини.

Реєстрували гемодинамічні показники за допомогою полікардіографа “Mingograph-82”, фірми “Siemens-Elema” (Швеція). Запис ЕКГ здійснювали у I та III стандартних відведеннях. Системний артеріальний тиск (САТ) вимірювали манометром через катетер у черевному відділі аорти, який був введений через праву стегнову артерію. Хвилинний об'єм крові визначали методом термодилуції [3]. Скоротливу функцію лівого шлуночка оцінювали за змінами першої похідної внутрішньошлуночкового тиску та індексу скоротливості міокарда  $(dp/dt_{\max})/p$  за допомогою спеціалізованого обчислювального пристрою “Індекс” – поударно, “on line”.

Після закінчення дослідження планіметрично визначали площу інфаркту міокарда та площу “ризик”. Останню виявляли забарвленням інтактних ділянок міокарда за допомогою введення 80–100 мл 1%-го розчину метиленового синього в аорту безпосередньо після вилучення серця з грудної порожнини при затягнутому турнікеті в місці оклюзії коронарної артерії. Виділений лівий шлуночок розрізали перпендикулярно його осі на блоки товщиною 0,5 см. Неповшкоджений міокард забарвлювали у темно-синій колір, а зона “ризик” залишалася незабарвленою. Після вимірювання площі

зони “ризик” зразки фарбували нітросинім тетразолієм, який виявляє сумарну активність дегідрогеназ, при цьому некротичні ділянки залишалися незабарвленими.

Усього провели дві серії експериментів – контрольну (n=12) і дослідну (n=16). У контрольній серії визначали показники при регіональній ішемії міокарда (90 хв) та наступній реперфузії (180 хв), у дослідній проводили таку саму ішемію–реперфузію на тлі внутрішньошлункового введення (за допомогою зонда) таблетки флокаліну в дозі 2,2 мг/кг за 60 хв до початку ішемії.

Отримані результати обробляли математично за методом варіаційної статистики за допомогою комп’ютерної програми Origin 7.0. Достовірність результатів визначали за критерієм t Стьюдента. Значення  $P < 0,05$  розглядали як статистично достовірні.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У попередніх працях на ізольованих, перфузованих за Лангендорфом серцях морських свинок і щурів *in vitro* та собаках

*in vivo* виявлено, що субстанція нового вітчизняного фтормісного активатора  $K_{ATФ}$ -каналів – флокаліну має чіткі дозозалежні вазодилататорні та кардіопротекторні якості: При цьому кардіопротекторні дози активаторів  $K_{ATФ}$ -каналів ( $< 100$  мкмоль/л *in vitro* та  $< 0,1$  мг/кг маси тіла *in vivo*) практично не впливають на показники гемодинаміки [1, 5]. Досліджуючи кардіопротекторні ефекти нової лікарської форми (таблетки) флокаліну, ми застосовували дозу 2,2 мг/кг, яка при внутрішньошлунковому введенні за умов фізіологічної норми мала мінімальний вплив на показники кардіогемодинаміки (див. таблицю). Слід зауважити, що її використання в експериментах з ішемією–реперфузією міокарда в попередніх роботах в вищих дозах, зокрема 3,3 мг/кг, спричиняло суттєве зниження САТ та деякою мірою інші показники кардіогемодинаміки, проте зменшення некротичної ділянки міокарда (зони інфаркту міокарда) в експериментах з внутрішньошлунковим введенням лікарської форми флокаліну в дозах 2,2 і 3,3 мг/кг практично не відрізня-

Зміна показників гемодинаміки у анестезованих собак протягом 1 год після інтрашлункового введення лікарської форми (таблетки) флокаліну в дозі 2,2 мг/кг ( $M \pm m$ , n=16)

Показник	Вихідний рівень	Час від введення флокаліну, хв			
		15	30	45	60
Коронарний перфузійний тиск, мм рт.ст	182,02±11,3	176,38±11,9*	176,14±13,94	177,5±14,77	172,13±11,39*
Системний артеріальний тиск, мм рт.ст	145,06±7,04	139,2±6,6	133,6±7,06	134,9±6,6	132,13±6,39*
Тиск у лівому шлуночку, мм рт.ст	172,87±7,38	167,01±6,08	163,07±7,17	161,65±6,75	158,68±7,86*
Перша похідна тиску у лівому шлуночку ( $dP/dt_{max}$ ), мм рт.ст/с	2714,2±176	2673,6±147	2538,7±161,3	2502,6±182	2466,4±177
Перша похідна тиску у лівому шлуночку ( $dP/dt_{min}$ ), мм рт.ст/с	2331,6±134	2265,9±147,2	2156,9±133,8	2152,6±129	2184,6±157,9
Індекс скоротливості міокарда, $л/с^{-1} \cdot м^2$	42,58±2,58	41,66±2,67	41,03±2,93	41,03±2,95	39,55±2,56
Хвилинний об’єм крові, л/хв	1,81±0,34	-	1,68±0,44	-	1,84±0,47
Загальний периферичний опір судин, $Н \cdot с \cdot см^{-5}$	5405±648	-	5349±472	-	5079±548
Частота серцевих скорочень, $хв^{-1}$	177±9,55	175±7,84	169±8,15	169,5±7,09	169,5±7,58

\* $P < 0,05$  порівняно з вихідними значеннями.

лося між собою [11]. Таким чином, для запуску антиішемічної реакції організму та відтворення кардіопротекторного феномену фармакологічного прекодиціювання, використання лікарської форми флокаліну в дозах, що перевищують 2,2 мг/кг, слід вважати недоцільним.

Як свідчать результати експерименту (див. таблицю), при внутрішньошлунковому введенні таблетки флокаліну достовірно відрізняються від вихідного рівня тільки такі показники гемодинаміки (на 60-й хвилині після введення флокаліну), як перфузійний тиск в коронарних судинах (зменшується на  $5,43\% \pm 2,23\%$ ,  $P < 0,05$ ,  $n=16$ ), САТ (зменшується на  $8,91\% \pm 3,44\%$ ,  $P < 0,05$ ,  $n=16$ ) та тиск у лівому шлуночку (зменшується на  $8,21\% \pm 3,50\%$ ,  $P < 0,05$ ,  $n=16$ ). Водночас незначно знижується практично всі показники кардіогемодинаміки. Разом з цим слід відмітити, що якщо зниження опору у судинах та частоти серцевих скорочень (ЧСС) є наслідком гіперполяризації плазматичної мембрани гладеньком'язових клітин судин і кардіоміоцитів відповідно, то незначне зниження показників скоротливої активності міокарда відповідає припущенню щодо одного з можливих механізмів розвитку кардіопротекції при активації  $K_{ATP}$ -каналів за гіпоксичних умов – пригнічення метаболічних процесів в кардіоміоцитах, оптимізації роботи серця та зменшення використання енергетичного потенціалу міокарда (знижується використання АТФ і, відповідно, його збереження) внаслідок зменшення входу кальцію в цитоплазму клітини, що є захисним механізмом у відповідь на зменшення притоку кисню та енергоресурсів при гіпоксії і може частково запобігати значним пошкодженням міокарда під час ішемії [7, 8].

Аналіз результатів кардіогемодинаміки під час відтворення експериментальної гострої ішемії–реперфузії (контрольні експерименти) показав, що ішемія прак-

тично не впливає на перфузійний тиск у коронарних судинах і загальний периферичний опір. Незначно зменшуються такі показники, як САТ,  $dP/dt_{max}$ ,  $dP/dt_{min}$ , а також ЧСС. Дещо сильнішого зниження зазнає тиск у лівому шлуночку – на  $14,37\% \pm 1,23\%$  (90 хв ішемії,  $P < 0,05$ ,  $n=12$ ) та особливо хвилинний об'єм крові – на  $28,63\% \pm 3,44\%$  (60 хв ішемії,  $P < 0,05$ ,  $n=12$ ).

Під час реперфузії тиск у коронарних судинах і загальнопериферичний опір судин значно збільшуються, особливо на 2-гу і 3-тю годину реперфузії. Продовжує дещо зменшуватися тиск у лівому шлуночку, скоротлива функція міокарда та хвилинний об'єм крові. Практично незмінними залишаються САТ та ЧСС.

Виявлено, що такі показники, як САТ, систолічний тиск у порожнині лівого шлуночка,  $dP/dt_{min}$  і ЧСС практично не відрізняються в експериментах з попереднім введенням флокаліну та в контролі (ішемії–реперфузії без флокаліну). Щодо інших показників кардіогемодинаміки (перфузійний тиск в коронарних судинах і загальний периферичний опір, хвилинний об'єм крові та такі показники скоротливої активності міокарда, як швидкість скорочення ( $dP/dt_{max}$ ) та серцевий індекс), то флокалін запобігає їх значним змінам при ішемії–реперфузії. Слід відмітити відсутність вазоконстрикції коронарних судин під час реперфузії ішемізованого серця при попередньому введенні флокаліну (рис. 2, а). Варто зауважити, що коронарний перфузійний тиск під час реперфузії в експериментах з попереднім введенням флокаліну навпаки, є дещо зменшеним, а під кінець ішемії та реперфузії практично не відрізняється від вихідного рівня ( $181,75$  мм рт.ст.  $\pm 17,41$  мм рт.ст.) та становить у середньому  $181,43 \pm 25,86$  і  $182,22$  мм рт.ст.  $\pm 15,15$  мм рт.ст. ( $n=8$ ) відповідно. Тоді як у контрольній групі коронарний перфузійний тиск під час реперфузії значно зростав і на кінець реперфузії збільшувався

на  $18,99\% \pm 7,57\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=12$ ).

Слід відмітити, що якщо в контрольних експериментах, починаючи з 30-ї хвилини ішемії починає підвищуватися такий важливий показник, як загальний периферичний опір судин, то активація  $K_{ATP}$ -каналів за допомогою флокаліну суттєво пригнічує цей процес. Загальний периферичний опір

судин в експериментах з флокаліном є зниженим порівняно з контрольними значеннями практично під час усього експерименту та особливо реперфузії (рис. 2,б), що зменшує навантаження на ішемізоване серце і, таким чином, запобігає більш глобальним пошкодженням міокарда під час ішемії та реперфузії.

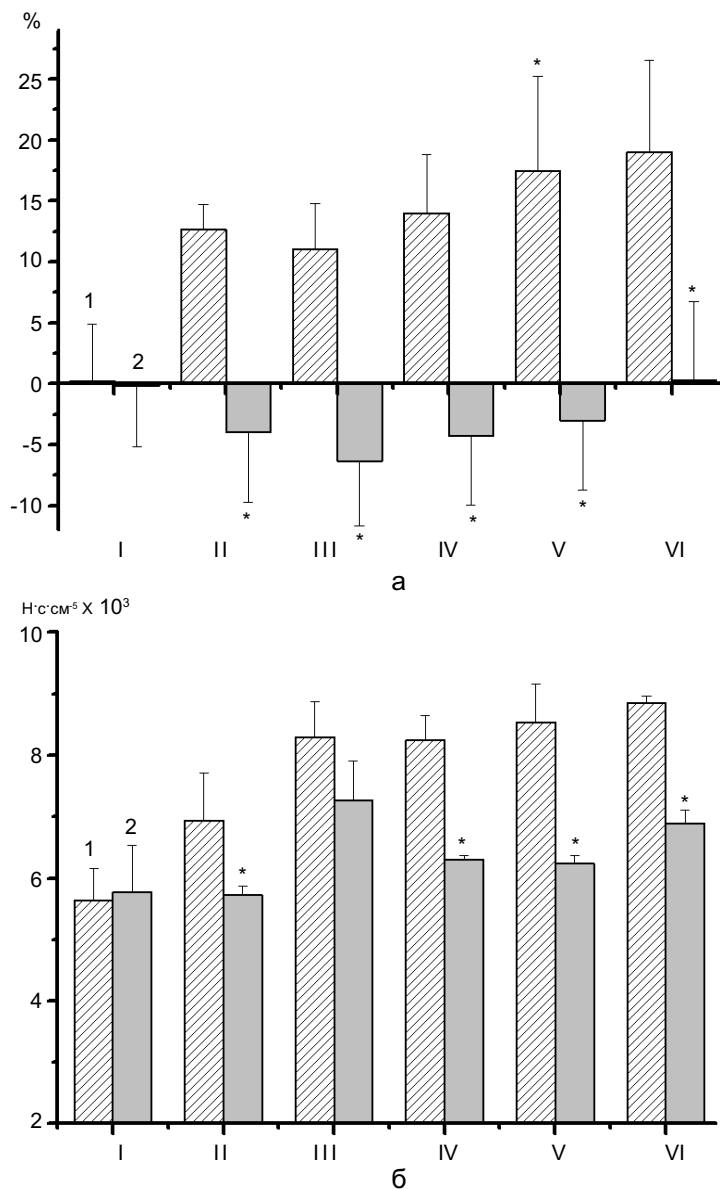


Рис. 2. Вплив флокаліну на перфузійний тиск у коронарних судинах (а) та на загальний периферичний опір судин (б) за умов експериментальної ішемії-реперфузії міокарда у контрольній групі (1) та після введення флокаліну (2): I – 90 хв ішемії (для рис.а) та вихідний рівень (для рис. б), II-VI –10, 30, 60, 120 та 180 хв відповідно реперфузії. \*  $P < 0,05$  відносно контролю

Встановлено, що оклюзія коронарної артерії призводить до прогресивного зниження хвилинного об'єму крові, який зменшується під час ішемії та продовжує знижуватися під час реперфузії, та є зменшеним на 60-й хвилині ішемії та 180-й хвилині реперфузії на  $28,64 \pm 4,80$  ( $P < 0,05$ ,  $n=12$ ) та  $44,72\% \pm 6,21\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=12$ ) відповідно. В експериментах з попереднім введенням флокаліну протягом усього експерименту він є дещо збільшеним, ніж в контролі та значно кращим був на 60-й хвилині ішемії та впродовж 1-ї та 2-ї години реперфузії (рис. 3). Дещо менших змін зазнають і такі показники скоротливої активності міокарда, як  $dP/dt_{\max}$  та індекс скорочення міокарда (рис. 4 а, б).

Розрахунок величин ішемічного ураження серця показує, що після експериментальної гострої ішемії–реперфузії у собак відношення площі зони некрозу до площі зони ризику становить у середньому  $27,25\% \pm 1,80\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=7$ ), а площі зони некрозу відносно площі лівого шлуночка  $11,05\% \pm 0,72\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=7$ ; рис. 5). В експериментах з доішемічним введенням лікарської

форми флокаліну виявилось, що відношення площі зони некрозу до площі зони ризику становить у середньому  $21,26\% \pm 2,07\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=5$ ), тобто зменшується на  $21,98\% \pm 1,69\%$ . Вірогідно зменшується і відношення площі зони некрозу до площі лівого шлуночка ( $6,35\% \pm 0,73\%$ ;  $P < 0,05$ ,  $n=5$ ; рис. 5), а, отже, у порівнянні з контрольними значеннями (11,05 %), розмір некротичної ділянки серця (зони інфаркту міокарда) при дії флокаліну зменшується на  $42,53\% \pm 2,91\%$ .

Таким чином, проведене дослідження впливу флокаліну на зміни показників кардіогемодинаміки під час ішемії та реперфузії ішемізованого міокарда продемонстрували певні особливості розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому у анестезованих собак *in vivo* в умовах фармакологічного прекодиціювання, що було викликане за допомогою стимуляції активності  $K_{ATP}$ -каналів при інтрашлуночковому введенні лікарської форми (таблетки) флокаліну в дозі 2,2 мг/кг. З нашої точки зору, до позитивних впливів флокаліну, що можуть сприяти його кардіопротекторним

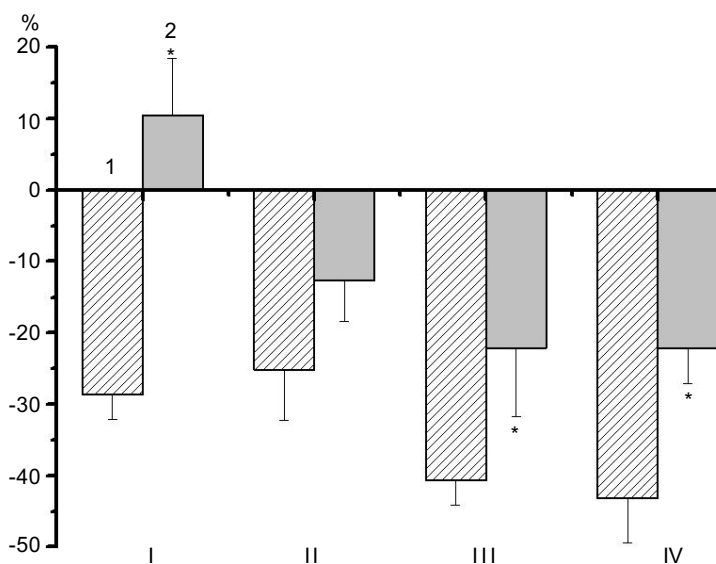


Рис. 3. Вплив флокаліну на хвилинний об'єм крові за умов експериментальної ішемії–реперфузії міокарда у контрольній групі (1) та введення флокаліну (2): I – 60 хв ішемії, II–IV – 10, 60 та 120 хв відповідно реперфузії.

\*  $P < 0,05$  відносно контролю

ефектам, можна віднести помірне зниження артеріального тиску, що послаблює навантаження на уражене серце і сприяє збереженню серцевого викиду в перші години ішемії, та попередження реперфузійного підвищення загальнопериферичного опору та опору коронарних судин серця. А також віднести відносно збереження показників скоротливості міокарда в період реперфузії.

Одним із найвагоміших показників розвитку захисного механізму фармакологічного preconditionування при передішемічному введенні лікарської форми флокаліну є зменшення розміру некротичної ділянки, а, отже, зони інфаркту міокарда після ішемії–реперфузії порівняно з контролем на  $42,53\% \pm 2,91\%$ .

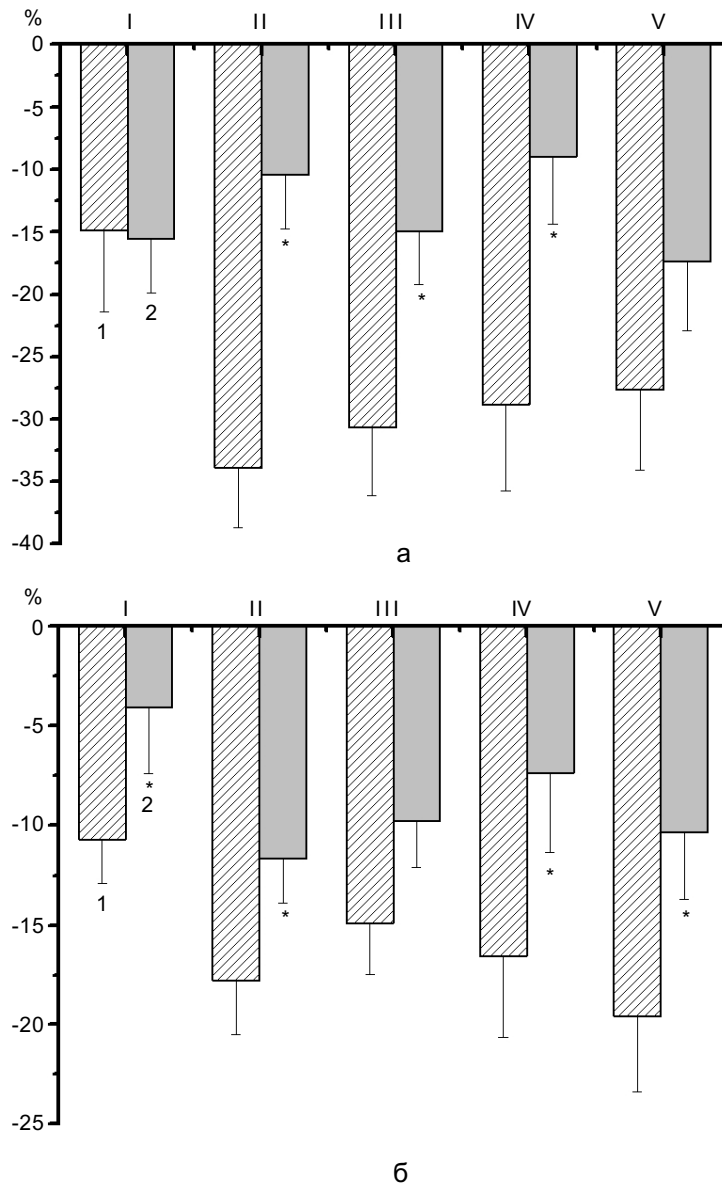


Рис. 4. Вплив флокаліну на швидкість скорочення ( $dP/dt_{max}$ ) міокарда (а) та серцевий індекс (б) за умов експериментальної ішемії–реперфузії у контрольній групі (1) та введення флокаліну (2): I – 10 хв реперфузії (для рис.а) та 60 хв ішемії (для рис.б), II–V – 30, 60, 120 та 180 хв відповідно реперфузії. \*  $P < 0,05$  відносно контролю



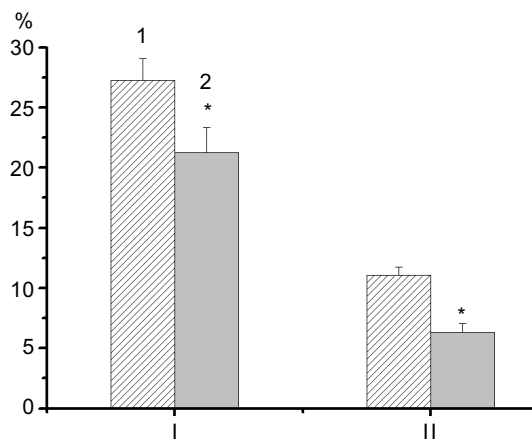


Рис. 5. Дія флокаліну на розміри зон уражень серця після ішемії-реперфузії міокарда у собак *in vivo* у контрольній групі (1) та введення флокаліну (2): I – зона некрозу/зона ризику, II – зона некрозу/площа лівого шлуночка. \*  $P < 0,05$  відносно контролю

**Р.Б. Струтинский, Р.А. Ровенец, А.П. Нещерет, Л.В. Тумановская, Т.Н. Бойчук, Б.В. Джуран, А.А. Мойбенко**

### ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ФЛОКАЛИНА НА ПРОЦЕСС ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА

В экспериментах на анестезированных собаках с воспроизведением экспериментальной ишемии (90 мин) и реперфузии (180 мин) показано кардиопротекторное влияние фармакологического preconditioning вызванного внутрижелудочным введением (с помощью зонда) лекарственной формы (таблетки) нового фторсодержащего активатора АТФ-чувствительных калиевых каналов флокалина, в дозе 2,2 мг/кг, которая в условиях физиологической нормы минимально влияла на показатели кардиогемодинамики. Проведенное исследование разрешило определить изменения этих показателей во время развития защитного антиишемического механизма фармакологического preconditioning, вызванного лекарственной формой флокалина, и охарактеризовать основные кардиопротекторные механизмы, связанные с изменениями кардиогемодинамики в динамике ишемии-реперфузии миокарда. С нашей точки зрения, к положительным влияниям флокалина, которые могут содействовать его кардиопротекторным эффектам, можно отнести предотвращение реперфузионного повышения общего периферического сопротивления и сопротивления коронарных сосудов сердца, и умеренное снижение артериального давления, которое ослабляет нагрузку на пораженное сердце и содействует сохранению сердечного выброса в первые часы ишемии. А также, относительно сохранение показателей сократимости миокарда в период реперфузии. Одним из важнейших показателей развития

защитного механизма фармакологического preconditioning при доишемическом введении лекарственной формы флокалина является уменьшение размера некротического участка миокарда, и, таким образом, области инфаркта, в экспериментах с ишемией-реперфузией миокарда по сравнению с контролем на  $42,53\% \pm 2,91\%$ .  
Ключевые слова:  $K_{ATP}$ -каналы, флокалин, лекарственная форма, ишемия-реперфузия, кардиогемодинамика, инфаркт миокарда.

**R.B. Strutynskiy, R.A. Rovenets, A.P. Neshcheret, L.V. Tumanovska, T.M. Boichuk, B.V. Dzhuran, A.A. Moibenko**

### INFLUENCE OF MEDICAL FORM OF FLOCALIN ON MOTION OF ISHEMIA-REPERFUSION OF MYOCARDIUM

In experiments on anesthetized dogs with modeling of experimental ischemia (90min) and reperfusion (180min), the cardioprotective influence of the pharmacological preconditioning caused by intragastric (with a help of catheter) introduction of medicinal form (tablets) of new fluorine-containing opener of ATP-sensitive potassium channels flocalin was shown. Flocalin was introduced in a dose 2,2mg/kg, which in the conditions of physiological norm has a minimum influence on the parameters of cardiohemodynamic. The conducted research allowed to define the changes of these parameters during development of antiischemic protective effect of pharmacological preconditioning, caused by the medicinal form of flocalin, and describes basic cardioprotective mechanisms, related to the changes of cardiohemodynamic in the dynamics of ischemia-reperfusion of myocardium. In our opinion, to positive influences of flocalin, which are possibly related to cardioprotective action, it is possible to add the prevention of an increase of general peripheral resistance, resistance of coronal vessels of heart, and relative preservation of myocardium contractility in the period of reperfusion. Also these positive effects can be explained by moderate decrease of blood pressure that decreases the loading on the damaged heart and allows to preserve cardiac emission in the first period of ischemia. One of the major indexes of development of protective mechanism of pharmacological preconditioning caused by preischemic introduction of medicinal form of flocalin is the diminishing of infarct size of myocardium in experiments with ischemia-reperfusion of myocardium on  $42,53\% \pm 2,91\%$  versus control experiments.

Key words:  $K_{ATP}$  channels, flocalin, medicinal form, ischemia-reperfusion, cardiohemodynamic, infarct of myocardium

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Science of Ukraine, Kyiv*

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мойбенко О.О., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мохорт М.А. Розробка та підготовка до

- впровадження нового вітчизняного кардіопротекторного препарату – фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів Флокалін // Наука та інновації. – 2006. – 2, №4. – С.114–119.
2. Мойбенко О.О., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мохорт М.А., Шаламай А.С. Організація заводського виготовлення препарату Флокалін – нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора // Там само. – 2009. – 5, №1. – С.80–84.
  3. Морозов М.А. Медицинская помощь при неотложных состояниях. – Учеб. пособие. – СПб: Дидактика, 1995. – 215 с.
  4. Струтинський Р.Б. Дослідження впливу нових активаторів АТФ-залежних калієвих каналів на функції серця та вазомоторні реакції в нормальних та патологічних умовах. – Автореф. дис. ...біол. наук. – 2002. – 20 с.
  5. Струтинський Р.Б., Нешерет О.П., Тумановська Л.В., Ровенець Р.А., Мойбенко О.О. Кардіопротекторні ефекти флокаліну в експериментах *in vivo*: вплив на гемодинаміку та ураження міокарда за умов його ішемії–реперфузії // Фізіол. журн. – 2009. – 55, №5. – С.9–16.
  6. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М., Юзьків М.Я., Квочіна Л.І., Шиш А.М. Дослідження кардіопротекторних ефектів нового фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів // Там само. – 2001. – 47, №2. – С.16–23.
  7. Струтинський Р., Мохорт М., Ягупольський Л., Мойбенко О. Флокалін - новий вітчизняний кардіопротектор // Вісн. фармакології та фармації. – 2010. – №3. – С.44–56.
  8. Струтинський Р.Б., Пивовар С.Н., Мойбенко А.А. АТФ-зависимые калиевые каналы и их роль как центрального звена кардиопротекции при ишемии–реперфузии миокарда. – В кн.: Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / Под ред. А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко. – К.: Наук. думка, 2008. – С. 206–252.
  9. Струтинський Р.Б., Пивовар С.М., Тумановська Л.В., Мойбенко О.О. Кардіопротекторні ефекти флокаліну: відносна роль активації сарколемальних та мітохондріальних аденозинтрифосфатзалежних калієвих  $K_{\text{ATP}}$ -каналів // Фізіол. журн. – 2008. – 54, №6. – С.15–23.
  10. Струтинський Р.Б., Ровенець Р.А., Нешерет О.П. Вплив екзогенної активації аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів на вуглеводний обмін анестезованих собак за фізіологічних умов та при ішемії–реперфузії міокарда // Там само. – 2010. – 56, № 6. – С.38–47.
  11. Струтинський Р.Б., Французова С.Б., Ровенець Р.А., Тумановська Л.В., Мойбенко О.О. Флокалін - новий вітчизняний кардіопротектор // V Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів», 17–19 вересня 2008 р., Запоріжжя // Патологія. – 2008. – 5, №3. – С. 22.
  12. Клебанов Б.М., І.І.Малетіна, Л.М.Ягупольський та ін. Пат. 17071А Україна, МПК<sup>6</sup> А 61 К 31/03. N-(1,2,2-триметилпропіл)-N''-ціано-N'-арилгуанідини з фторвмісними замісниками в ароматичному ядрі, які проявляють гіпотензивну та кардіотонічну дію - № 95041977; Заяв. 26.04.95; Опубл. 31.10.97. – Промислова власність. – 1997. – №5. – С. 3.1.76.
  13. Alekseev A.E., Hodgson D.M., Karger A.B., Park S., Zingman L.V., Terzic F. 2005 ATP-sensitive  $K^+$  channel channel/enzyme multimer: Metabolic gating in the heart // J. Molec. and Cell Cardiol. – 2005. – 38. – P.895–905.
  14. Bhatnagar A., Bolli R. Modulation of  $K^+$  channels to protect the ischemic myocardium: Clinical implications // Exp. Clin. Cardiol. – 1999. – 4, №1. – P.20–22.
  15. Costa A.D., Quinlan C.L., Andrukhiy A., West I.C., Jaburek M., Garlid K.D. The direct physiological effects of mitoK(ATP) opening on heart mitochondria // Amer. J. Physiol. Heart. Circulat. Physiol. – 2006. – 290(1). – P.406–415.
  16. Dzeja P.P., Bast P., Ozcan C., Valverde A., Holmuhamedov E.L., Wylen D.G.L.V., Terzic A. Targeting nucleotide-requiring enzymes: implications for diazoxide-induced cardioprotection // Ibid. – 2003. – 284, № 4. – P. 1048–1056.
  17. Garlid KD and Paucek P. Mitochondrial potassium transport: the  $K^+$  O'Rourke cycle // Biochim. and Biophys. Acta. – 2003. – 1606. – P. 23–41.
  18. Gross G.J., Fryer R.M. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive  $K^+$  channels and myocardial preconditioning // Circulat. Res. – 1999. – 84, №9. – P.973–979.
  19. Hanley PJ, Daut J.  $K^+$ (ATP) channels and preconditioning: a re-examination of the role of mitochondrial  $K^+$ (ATP) channels and an overview of alternative mechanisms // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2005. – 1. – P.17–50.
  20. Holmuhamedov E.L., Jovanovic S., Dzeja P.P., Jovanovic A., Terzic A. Mitochondrial ATP-sensitive  $K^+$  channels modulate cardiac mitochondrial function // Amer. J. Physiol. Heart. Circulat. Physiol. – 1998. – 275. – P. 1567–1576.
  21. Jahandir A., Terzic A.  $K_{\text{ATP}}$  channel therapeutics at the bedside // J. Mol. and Cellular Cardiol. – 2005. – 39. – P. 99–112.
  22. O'Rourke B. Myocardial  $K_{\text{ATP}}$  channels in preconditioning // Circulat. Res. – 2000. – 87. – P. 845–855.
  23. Teshima Y., Akao M., Li R.A., Chong T.H., Baumgartner W.A., Johnston M.V., Marban E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel activation protects cerebellar granule neurons from apoptosis induced by oxidative stress // Stroke. – 2003. – 34, № 7. – P. 1796–802.
  24. Wakahara N., Katoh H, Yaguchi Y, Uehara A, Satoh H,

- Terada H, Fujise Y, Hayashi H, Difference in the cardioprotective mechanisms between Ischemic preconditioning and pharmacological preconditioning by diazoxide in rat hearts // *Circulat. J.* – 2004. – **68**. – P.156–162.
25. Yagupolskii L.M., Maletina I.I., Klebanov B.M. Fluorine-containing cardiovascular drugs R. Filler et al. *Organofluorine compounds in medicinal chemistry and biomedical applications.*- Amsterdam-London- New York-Tokyo: Elsevier Science Publishers B.V., 1993. – P. 73–99.
26. Yagupolskii L.M., Maletina I.I., Petko K.I.. New fluorine-containing hypotensive preparations (Rev.) // *J. Fluor. Chem.* – 2001. – **109**. – P. 87–94.
27. Yao Z., Cavero I., Gross G. J. Activation of cardiac K<sup>ATP</sup> channels: an endogenous protective mechanism during repetitive ischemia // *Amer. J. Physiol.* – **264**. – (Heart. *Circulat. Physiol.* 33). – 1993, №2. – P.H495–H504.

*In-m фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ*  
*E-mail: strus@biph.kiev.ua*

*Матеріал надійшов до редакції 23.03.2010*