

Кардиопротекторные эффекты соединения АЛМ-802 на моделях субэндокардиальной ишемии

Цорин И. Б., Барчуков В. В., Вититнова М. Б., Лихошерстов А. М.,
Мокров Г. В., Крыжановский С. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. Цель исследования. Изучить в сравнительном аспекте кардиопротективное действие N1-(2,3,4-триметоксибензил)-N2-{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина (соединения АЛМ-802) на моделях субэндокардиальной ишемии у крыс, вызываемой изопротеренолом и добутамином. *Материал и методы.* Острую субэндокардиальную ишемию миокарда у наркотизированных крыс (уретан 1300 мг/кг, в/б) вызывали путём инфузии изопротеренола (20 мкг/кг/мин, в/в) или добутамина (80 мкг/кг/мин, в/в). *Результаты.* Показано, что у наркотизированных крыс изопротеренол и добутамин вызывают практически одинаковую депрессию сегмента ST во II стандартном отведении ЭКГ. Соединение АЛМ-802 (2 мг/кг в/в), введённое за 2 мин до начала инфузии изопротеренола или добутамина, в равной степени предотвращало возникновение ишемических изменений на ЭКГ. *Заключение.* Неселективный β-адреномиметик изопротеренол и селективный β1-адреномиметик добутамин вызывают у наркотизированных крыс субэндокардиальную ишемию одинаковой интенсивности. Соединение АЛМ-802 обладает выраженным противоишемическим эффектом на обеих моделях.

Ключевые слова: субэндокардиальная ишемия; изопротеренол; добутамин; рFох-ингибиторы; соединение АЛМ-802

Для цитирования:

Цорин И.Б., Барчуков В.В., Вититнова М.Б., Лихошерстов А.М., Мокров Г.В., Крыжановский С.А. Кардиопротекторные эффекты соединения АЛМ-802 на моделях субэндокардиальной ишемии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(1):18–22. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-18-22>

Поступила: 10 октября 2020 г. **Принята:** 25 октября 2020 г. **Опубликована:** 20 февраля 2021 г.

Cardioprotective effects of compound ALM-802 on subendocardial ischemia models

Tsorin IB, Barchukov VV, Vititnova MB, Likhosherstov AM, Mokrov GV, Kryzhanovskii SA
FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. *The investigation purpose.* N1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-N2-{2-[(2,3,4-trimethoxybenzyl)amino]ethyl}-1,2-ethanediamine (ALM-802 compounds) cardioprotective effect has been studied in rat models of subendocardial ischemia caused by isoproterenol and dobutamine. *Material and methods.* Acute subendocardial myocardial ischemia in anesthetized rats (urethane 1300 mg/kg, i.p.) was caused by infusion of isoproterenol (20 µg/kg/min i.v.) or dobutamine (80 µg/kg/min i.v.). *Results.* It was shown that in anesthetized rats, isoproterenol and dobutamine caused almost the same ST-segment depression in the II standard ECG lead. The compound ALM-802 (2 mg/kg i.v.), administered 2 minutes before the infusion start of isoproterenol or dobutamine, equally prevented the occurrence of ischemic changes on the ECG. *Conclusion.* The non-selective beta-adrenomimetic isoproterenol and the selective β1-adrenomimetic dobutamine cause subendocardial ischemia of the same intensity in anesthetized rats. The compound ALM-802 has a pronounced anti-ischemic effect on both models.

Keywords: subendocardial ischemia; isoproterenol; dobutamine; pFох inhibitors; compound ALM-802

For citations:

Tsorin IB, Barchukov VV, Vititnova MB, Likhosherstov AM, Mokrov GV, Kryzhanovskii SA. Cardioprotective effects of compound ALM-802 on subendocardial ischemia models. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2021;(1):18–22. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-18-22>

Received: October 10, 2020. **Accepted:** October 25, 2020. **Published online:** February 20, 2021

Введение / Introduction

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы в развитых странах, часто приводящим к летальным исходам. В связи с этим во многих исследовательских центрах ведётся постоянный поиск лекарственных средств для лечения такого рода больных. Одним из современных подходов к решению этой проблемы является использование рFох-ингибиторов («парциальные ингибиторы окисления жирных кислот») [1]. рFох-ингибиторы подавляют окисление свободных жирных кислот и переводят энергетический метаболизм в миокарде на углеводные «рельсы» [2, 3], в результате чего они уменьшают в миокарде концентрацию недоокисленных метаболитов жирных кислот, резко возрастающую в условиях ишемии. Именно эти метаболиты оказывают на сердечную мышцу повреждающее дей-

ствие и таким образом обуславливают формирование ишемической / постишемической дисфункции и повышают риск развития злокачественных нарушений сердечного ритма [4–6]. Наиболее распространёнными кардиопротективными лекарственными средствами с таким механизмом действия являются триметазидин и ранолазин [1, 2, 7, 8].

Ранее в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» при проведении скрининга в ряду α,ω-диарилметильных производных бис-(ω-аминоалкил)аминов было выявлено соединение (N¹-(2,3,4-триметокси)-N²-{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этан-диамина), получившее шифр АЛМ-802, обладающее значительной антиаритмической и противоишемической активностью и которое по механизму действия предположительно относится к рFох-ингибиторам [9]. Представляло несомненный интерес изучить в сравнительном аспекте противоишемическое действие соединения АЛМ-802 на мо-

делях субэндокардиальной ишемии у крыс. Одним из способов моделирования данного патологического состояния является воздействие на сердце неселективного агониста β -адренорецепторов изопротеренола [10]. Однако инициируемая этим препаратом ишемия, вызванная резким увеличением потребности наиболее чувствительного к ишемии субэндокардиального слоя миокарда в O_2 (вследствие стимуляции встроенных в клеточную мембрану кардиомиоцитов β_1 -адренорецепторов, приводящей к резкому энергозависимому увеличению частоты и силы сердечных сокращений), протекает на фоне снижения тонуса сосудистого русла (являющегося результатом стимуляции β_2 -адренорецепторов, расположенных на клеточных мембранах гладкомышечных клеток сосудов), т. е. на фоне снижения постнагрузки на миокард и дилатации коронарных сосудов. В то же время селективный β_1 -адреномиметик добутамин не уменьшает постнагрузку на миокард и не расширяет коронарные сосуды, в связи с этим инициируемая им ишемия должна носить более «жесткий» характер. Исходя из изложенного, мы сочли целесообразным оценить в сравнительном аспекте антиишемические эффекты соединения АЛМ-802 на моделях субэндокардиальной ишемии у крыс, вызванной изопротеренолом и добутамином.

Цель исследования. Изучить в сравнительном аспекте кардиопротективное действие соединения АЛМ-802 на моделях субэндокардиальной ишемии у крыс, вызываемой неселективным β -адреномиметиком изопротеренолом и селективным β_1 -адреномиметиком добутамином.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 250–300 г, полученных из Филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская область). Животные имели ветеринарный сертификат и прошли карантин в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Животных содержали в соответствии с приказом Минздрава России № 199 от 01 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/ЕЕС)), а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Животные были рандомизированы на 4 группы: 1 – контроль с изопротеренолом ($n = 14$); 2 – контроль с добутамином ($n = 9$); 3 – изопротеренол + АЛМ-802 ($n = 6$); 4 – добутамин + АЛМ-802 ($n = 9$).

Модель субэндокардиальной ишемии. Эксперименты проводили на животных, наркотизированных уретаном (1300 мг/кг в/б). Острую субэндокардиальную ишемию миокарда вызывали по методу, описанному Yamamoto S с соавторами [10]. Для этой цели животным с помощью инъектора «Линеомат» (Россия) внутривенно со скоростью 20 мкг/кг/мин вводили неселективный агонист β -адренорецепторов изопротеренол. Аналогичным образом субэндокардиальную ишемию вызывали селективным β_1 -адреномиметиком добутамином, вводя препарат внутривенно со скоростью 80 мкг/кг/мин. Об интенсивности ишемического повреждения судили по величине депрессии сегмента ST на ЭКГ (II стандартное отведение) через 5 мин от момента начала инфузии изопротеренола или добутамина. ЭКГ регистрировали с помощью компьютерного электрокардиографа «Полиспектр 8/ЕХ» (Нейрософт, Россия).

Соединение АЛМ-802 (в/в, 2 мг/кг в 0,2–0,3 мл изотонического раствора натрия хлорида), а в контрольных сериях – изотонический раствор натрия хлорида, вводили за 2 мин до начала инфузии изопротеренола (в/в, 20 мкг/кг/мин) или добутамина (в/в, 80 мкг/кг/мин). При проведении экспериментов использовали изотонический раствор натрия хлорида (Красфарм, Россия), изопротеренол («Sigma» Германия), добутамин («Sigma», Германия), АЛМ-802 (ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»), уретан («Acros Organics», Индия).

Статистическая обработка. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсий – с помощью критерия Левена. Так как результаты экспериментов имели нормальное распределение и выборочные дисперсии были гомогенны, то для определения значимости различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Ньюмену–Кейлсу. Полученные результаты выражали в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Анализ результатов экспериментов показал, что оба β -адреномиметика через 5 минут после начала инфузии вызывали близкую по величине депрессию сегмента ST во втором стандартном отведении ЭКГ (таблица). Так, если неселективный β -адреномиметик изопротеренол (20 мкг/кг/мин, $n = 14$) вызывал депрессию сегмента ST на $0,145 \pm 0,012$ мВ, то β_1 -адреномиметик добутамин (80 мкг/кг/мин, $n = 9$) снижал сегмент ST на $0,111 \pm 0,016$ мВ ($p = 0,138$).

Таким образом, неселективный и кардиоселективный β_1 -адреномиметики вызывают субэндокардиальную ишемию, близкую по интенсивности. Исходя из этих результатов можно полагать, что вазодилатация, вызываемая неселективным β -адреномиметиком изо-

Таблица

Влияние соединения АЛМ-802 (2 мг/кг, в/в) на депрессию сегмента ST на ЭКГ, вызванную изопроterenолом (20 мкг/кг/мин в течение 5 мин, в/в) и добутамином (80 мкг/кг/мин в течение 5 мин, в/в), у наркотизированных (уретан, 1300 мг/кг, в/б) крыс

Table

Effect of the compound ALM-802 (2 mg/kg, iv) on ECG ST segment depression caused by isoproterenol (20 µg/kg/min for 5 min, iv) and dobutamine (80 µg/kg/min for 5 min, iv) in anesthetized (urethane, 1300 mg/kg, ip) rats

Вещество	Изопроterenол		Добутамин	
	n	Депрессия сегмента ST во II стандартном отведении ЭКГ, мВ/ST segment depression in the ECG II standard lead, mV	n	Депрессия сегмента ST во II стандартном отведении ЭКГ, мВ/ST segment depression in the ECG II standard lead, mV
Контроль	14	0,145±0,012	9	0,111±0,016 $p = 0,138$
Соединение АЛМ-802	6	0,023±0,019 $p_1 = 0,0002$	9	0,028±0,016 $p = 0,84$ $p_1 = 0,0008$

Примечание: Показаны средние арифметические и их стандартные ошибки; p – вероятность ошибки I рода при сравнении с соответствующей группой с инфузией изопроterenолом; p_1 – вероятность ошибки I рода при сравнении с контролем.
Notes: The arithmetic averages and their standard errors are shown; p is the probability of the I type error when compared with the corresponding group with isoproterenol infusion; p_1 is the probability of the I type error when compared with the control.

протеренолом, не оказывает значимого компенсаторного влияния на интенсивность его проишемического действия.

Соединение АЛМ-802 (2 мг/кг в/в, $n = 6$), введённое за 2 мин до начала инфузии изопроterenолом, практически полностью предупреждало возникновение депрессии сегмента ST во втором стандартном

отведении ЭКГ (см. таблицу). Так, если в контроле депрессия ST была в среднем равна 0,145±0,012 мВ, после введения изучаемого соединения этот показатель составлял 0,023±0,019 мВ ($p = 0,0002$). Также действуют на данной модели известные рFox-ингибиторы три-метазидин и ранолазин, которые, согласно данным литературы, обладают выраженным противоишемическим действием [7, 8, 11, 12]. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что триметазидин защищает миокард от ишемического повреждения, уменьшает перегрузку кардиомиоцитов кальцием, увеличивает интенсивность дыхания и биосинтеза в митохондриях, их деление, ингибирует апоптоз [1, 2]. В клинике это лекарственное средство уменьшает выраженность симптомов стенокардии напряжения [7]. Сходными эффектами обладает и ранолазин [8].

Соединение АЛМ-802 (2 мг/кг в/в, $n = 9$), введённое за 2 мин до начала инфузии добутамина, так же как и в случае инфузии изопроterenолом, практически предупреждало возникновение депрессии сегмента ST во втором стандартном отведении ЭКГ (см. таблицу). Так, если в контроле этот показатель был в среднем равен 0,111±0,016 мВ, то после введения изучаемого соединения – 0,028±0,016 мВ ($p = 0,0008$).

Таким образом, соединение АЛМ-802 на обеих моделях субэндокардиальной ишемии предотвращало развитие депрессии сегмента ST на ЭКГ во втором стандартном отведении.

Выводы / Conclusions

1. Неселективный β-адреномиметик изопроterenол и β₁-адреномиметик добутамин вызывают субэндокардиальную ишемию одинаковой интенсивности, что позволяет предположить, что вазодилатация, вызываемая неселективным β-адреномиметиком изопроterenолом, не оказывает значимого компенсаторного влияния на интенсивность его проишемического действия.

2. Соединение АЛМ-802 обладает выраженным противоишемическим эффектом на обеих моделях субэндокардиальной ишемии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цорин Иосиф Борисович

e-mail: tsorin@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-3988-7724

SPIN-код: 4015-3025

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Tsorin Iosif B.

e-mail: tsorin@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-3988-7724

SPIN code: 4015-3025

Dr. Sci. Biological, Leading researcher of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Барчуков Владимир Валерьевич
 e-mail: barchukov.pharm@yandex.ru
 ORCID ID: 0000-0003-4229-3107
 SPIN-код: 6743-4280
 н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Barchukov Vladimir V
 e-mail: barchukov.pharm@yandex.ru
 ORCID ID: 0000-0003-4229-3107
 SPIN code: 6743-4280
 Research scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Вититнова Марина Борисовна
 e-mail: MB-Vit@yandex.ru
 ORCID ID: 0000-0002-7407-7516
 SPIN-код: 1901-8919
 к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Vititnova Marina B.
 e-mail: MB-Vit@yandex.ru
 ORCID ID: 0000-0002-7407-7516
 SPIN code: 1901-8919
 PhD Biological Sci., Senior researcher scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Лихошерстов Аркадий Михайлович
 ORCID ID: 0000-0001-5935-5146
 SPIN-код: 1980-7331
 к. х. н., консультант отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Likhosherstov Arkady M.
 ORCID ID: 0000-0001-5935-5146
 SPIN code: 1980-7331
 PhD Chemical Sci., Consultant of drug chemistry department FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Мокров Григорий Владимирович
 e-mail: g.mokrov@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0003-2617-0334
 SPIN-код: 8755-7666
 к. х. н., в. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Mokrov Grigory V.
 e-mail: g.mokrov@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0003-2617-0334
 SPIN code: 8755-7666
 PhD Chemical Sci., Leading researcher of the fine organic synthesis laboratory at the drug chemistry department FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Крыжановский Сергей Александрович
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: SAK-538@yandex.ru
 ORCID ID: 0000-0003-2832-4739
 SPIN-код: 6596-4865
 д. м. н., зав. лабораторией фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Kryzhanovskiy Sergey A.
Corresponding autor
 e-mail: SAK-538@yandex.ru
 ORCID ID: 0000-0003-2832-4739
 SPIN code: 6596-4865
 Dr. Sci. (Med.), Head of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Литература / References

1. Rupp H, Zarain-Herzberg A, Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. *Herz*. 2002;27(7):621–636. DOI: 10.1007/s00059-002-2428-x.
2. Jaswal JS, Keung W, Wang W, Ussher JR, Lopaschuk GD. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation – a novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(7):1333–1350. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.015.
3. Fukushima A, Milner K, Gupta A, Lopaschuk GD. Myocardial energy substrate metabolism in heart failure: From pathways to therapeutic targets. *Curr Pharm Des*. 2015;21(25):3654–3664. DOI: 10.2174/1381612821666150710150445.
4. van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? *Cardiovasc Res*. 2004;61(2):218–226. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.11.014.
5. Mamamtavrishvili N, Sanikidze T, Pavliashvili N, Kvirkvelia A, Narsia E. Some aspects of metabolic remodeling of myocardium during chronic heart failure. *Georgian Med. News*. 2008;(154):33–36.
6. Tuunanen H, Knuuti J. Metabolic remodelling in human heart failure. *Cardiovasc Res*. 2011;90(2):251–257. DOI: 10.1093/cvr/cvr052.
7. Lam A, Lopaschuk GD. Anti-anginal effects of partial fatty acid oxidation inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(2):179–185. DOI: 10.1016/j.coph.2006.10.008.
8. Bhandari B, Subramanian L. Ranolazine, a partial fatty acid oxidation inhibitor, its potential benefit in angina and other cardiovascular disorder. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2007;2(1):35–39. DOI: 10.2174/157489007779606095.
9. Крыжановский С.А., Лихошерстов А.М., Цорин И.Б., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. Скрининг кардиотропной активности в ряду α , ω -диарилметильных производных бис-(ω -аминоалкил)аминов. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2016;(2):10–13. [Kryzhanovskii SA, Likhosherstov AM, Tsorin IB, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Mokrov GV, Gudasheva TA. Screening of the compounds having cardiotropic activity among the α , ω -diarylmetil derivatives of bis-(ω -aminoalkyl) amines. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*. 2016;(2):10–13. (In Russ).].
10. Yamamoto S, Matsui K, Sasabe M, Ohashi NJ. Effect of an orally active Na⁺/H⁺ exchange inhibitor, SMP-300, on experimental angina and myocardial infarction models in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39(2):234–241. DOI: 10.1097/00005344-200202000-00010.
11. Барчуков В.В., Цорин И.Б., Лихошерстов А.М., Вититнова М.Б., Мокров Г.В., Гудашева Т.А., Крыжановский С.А. Противоишемическая активность триамина АЛМ-802 в условиях эндотелиальной дисфункции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;167(4):443–446. [Barchukov VV, Tsorin IB, Likhosherstov AM, Vititnova MB, Mokrov GV, Gudasheva TA, Kryzhanovskii SA. Anti-ischemic activity of triamine ALM-802 under conditions of endothelial dysfunction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(4):443–446.
12. Барчуков В.В., Цорин И.Б., Лихошерстов А.М., Вититнова М.Б., Мокров Г.В., Крыжановский С.А. Сравнительное изучение антиишемической активности триметазида и соединения АЛМ-802 в условиях эндотелиальной дисфункции. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019;(2):23–27. [Barchukov VV, Tsorin IB, Likhosherstov AM, Vititnova MB, Mokrov GV, Kryzhanovskii SA. A comparative study of the anti-ischemic activity of trimetazidine and the compound ALM-802 under conditions of endothelial dysfunction. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*. 2019;(2):23–27. (In Russ).]. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10042.