

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

DOI 10.26163/RAEN.2021.48.21.010

УДК 615.22

S.M. Napalkova, O.V. Buyuclinskaya

EFFECT OF 1,4-NAPHTHOQUINONE ALKYLATED AMINO ACIDS DERIVATIVES ON CARDIOHEMODYNAMICS ON ISCHEMIC MYOCARDIUM MODEL

Svetlana Napalkova – Professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Doctor of Biology, professor, St. Petersburg; **e-mail:** svetlana.napalkova@pharminnotech.com.

Olga Buyuclinskaya – Professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Doctor of Medicine, associate professor, St. Petersburg; **e-mail:** olga.buyuclinskaya@pharminnotech.com.

We studied the effect of derivatives of three amino acids (glycine, glutamic and aspartic acids) alkylated with 1,4-naphthoquinone on cardiohemodynamics on the model of ischemic myocardium. We prove that the tested compounds (having the laboratory codes NHA, NHG, NHGA) in the model of myocardial ischemia caused by coronary artery occlusion prevented a decrease in the contractility of the heart muscle. The glycine derivative (NHG) prevented a the mean arterial pressure fall to a greater extent, while the least noticeable effect resulted from the compound with the laboratory code of NHGA (a derivative of glutamic acid). The effect of the compounds in question on the heart rate depended on the observation time: NHG in the dose of 4 mg/kg prevented the heart rate fall by 5 and 10 minutes of registration, NHA (a derivative of aspartic acid) in the dose of 5 mg/kg when administered intravenously prevented the heart rate fall for 20 and 30 minutes of the experiment, while NHGA in the dose of 4 mg / kg prevented the heart rate fall for 30, 40 and 60 minutes.

Keywords: cardiohemodynamics; glycine; aspartic acid; glutamic acid; 1,4-naphthoquinone.

С.М. Напалкова, О.В. Буюклинская

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ, АЛКИЛИРОВАННЫХ 1,4-НАФТОХИНОНОМ, НА КАРДИОГЕМОДИНАМИКУ НА МОДЕЛИ ИШЕМИЗИРОВАННОГО МИОКАРДА

Светлана Михайловна Напалкова – профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, доктор биологических наук, профессор, г. Санкт-Петербург; **e-mail:** svetlana.napalkova@pharminnotech.com.

Ольга Владимировна Буюклинская – профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, доктор медицинских наук, доцент, г. Санкт-Петербург; **e-mail:** olga.buyuclinskaya@pharminnotech.com.

Изучалось влияние производных трех аминокислот (глицин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты), алкилированных 1,4-нафтохиноном, на кардиогемодинамику на модели ишемизированного миокарда. Установлено, что все исследованные соединения (лабораторные шифры НХА, НХГ, НХГА) на модели ишемии миокарда, вызванной окклюзией коронарной артерии, предупреждали снижение сократимости сердечной мышцы. Производное глицина (НХГ) в большей степени предупреждало снижение уровня среднего артериального давления, тогда как наименее заметное влияние на этот показатель ока-

зывало соединение с лабораторным шифром НХГК (производное глютаминовой кислоты). Влияние изучаемых соединений на частоту сердечных сокращений (ЧСС) неоднозначно зависело от времени наблюдения: НХГ в дозе 4 мг/кг предупреждало урежение ЧСС на 5 и 10 мин. регистрации, НХА (производное аспарагиновой кислоты) в дозе 5 мг/кг при внутривенном введении предупреждало урежение ЧСС на 20 и 30 мин. эксперимента, а НХГК в дозе 4 мг/кг предупреждало урежение ЧСС 30, 40 и 60 мин.

Ключевые слова: кардиогемодинамика; глицин; аспарагиновая кислота; глютаминовая кислота; 1,4-нафтохинон.

Известно, что нарушению электрофизиологических параметров ишемизированной сердечной мышцы предшествуют серьезные взаимосвязанные метаболические сдвиги, характеризующиеся дефицитом энергопродукции, формированием жесткого метаболического ацидоза и активацией реакций перекисного окисления липидов. Поэтому коррекция этих нарушений может способствовать снижению риска развития нарушений сердечного ритма. Примером соединений, благоприятно влияющих на изменения метаболизма, могут служить производные 1,4-нафтохинона [8]. Однако 1,4-нафтохинон обладает значительными токсическими свойствами и мутагенной активностью [13].

Несомненный интерес для коррекции метаболических нарушений при ишемии миокарда представляют аминокислоты. Ряд из них обладает выраженными антиаритмическими и кардиопротекторными свойствами [4; 5; 7; 11]. Метаболические препараты защищают кардиомиоциты от ишемии, ее последствий, а также от реперфузионных повреждений. Теоретический и практический интерес представляет также изучение возможности создания малотоксичных и эффективных комбинаций традиционных антиаритмиков с аминокислотами, обладающими способностью предупреждать нарушения сердечного ритма.

В связи с этим целью настоящей работы было экспериментальное исследование влияния 3 производных аминокислот, алкилированных по азоту 1,4-нафтохиноном, синтезированных в Львовском политехническом институте под руководством к.х.н. А.П. Картофлицкой, проявившим в эксперименте противоаритмическое действие [2; 3], на кардиогемодинамику животных при ишемизированном миокарде.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на 34 нелинейных крысах-самцах массой 250–300 г, наркотизированных этаминалом натрия (40 мг/кг внутривенно). Подопытных животных переводили на управляемое дыхание, вскрывали грудную клетку, перикард и пунктировали левый желудочек в области верхушки сердца. Внутривенное давление и среднее артериальное давление (далее – САД) в сонной артерии регистрировали при помощи датчиков «Бентли». По кривой внутривенного давления рассчитывали скорость нарастания давления в левом желудочке (dp/dt_{max}). Частоту сердечных сокращений (далее – ЧСС) регистрировали на ЭКГ во II стандартном отведении.

Острый инфаркт миокарда моделировали перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии в средней ее трети по общепринятой методике [12].

В контрольной серии экспериментов ($n=10$) после записи исходной ЭКГ в бедренную вену крыс со скоростью 0,1 мл/мин. в объеме 0,3 мл вводили изотонический раствор натрия хлорида и через каждые 5–10 мин. в течение часа регистрировали оцениваемые показатели (dp/dt_{max} , САД, ЧСС).

Производные аминокислот, алкилированные 1,4-нафтохиноном, вводили сразу после окклюзии коронарной артерии в дозах, составляющих 1% LD₅₀ [9].

Производное аспарагиновой кислоты (НХА) ($n=8$) вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг.

Производное глицина (НХГ) ($n=9$) вводили внутривенно в дозе 4 мг/кг.

Производное глютаминовой кислоты (НХГК) ($n=7$) вводили внутривенно в дозе 4 мг/кг.

Оценивалась способность исследуемых веществ влиять на частоту сердечных

сокращений (ЧСС) и среднее артериальное давление (САД), рассчитывали первую производную максимальной скорости нарастания давления в левом желудочке (dp/dt_{\max}), которая является одним из показателей сократительной деятельности сердца.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ STATA. Рассчитывали среднее значение по результатам шести измерений, а также стандартное отклонение от среднего.

Результаты и обсуждение. У животных в контрольной группе происходило постепенное снижение среднего артериального давления и урежение ЧСС, dp/dt_{\max} также снизилось на 60 мин. эксперимента на $8 \pm 1,5\%$. Результаты опытов представлены в табл. 1, 2, 3.

Производное аспарагиновой кислоты с 1,4-нафтохиноном (НХА) позитивно влияло на показатели кардиогемодинамики у крыс в условиях острой ишемии миокарда (табл. 1).

Так, если в контрольной группе было выявлено снижение сократительной активности миокарда, то на фоне действия НХА в дозе 5 мг/кг отмечалось статистически достоверное по сравнению с контролем увеличение показателя dp/dt_{\max} в течение 60 мин. эксперимента.

Помимо положительного инотропного действия в условиях ишемии миокарда введение НХА предупреждало снижение САД на протяжении первых 40 минут

эксперимента.

На фоне действия НХА отмечалась стабилизация ЧСС по сравнению с контролем с 20 по 30 мин. наблюдений, что было статистически достоверным ($P < 0,05$).

Производное глицина, алкилированное 1,4-нафтохиноном (НХГ), в дозе 4 мг/кг также позитивно влияло на показатели кардиогемодинамики крыс с острой ишемией миокарда (табл. 2).

Из представленных данных следует, что НХГ способствовало предупреждению падения сократимости ишемизированного миокарда, которое наблюдалось в контрольной серии опытов. Позитивное действие НХГ на сократимость ишемизированного миокарда было отчетливо выражено на протяжении 60 минут после окклюзии коронарной артерии.

Подобно производному аспарагиновой кислоты с 1,4-нафтохиноном, данное вещество способствовало стабилизации уровня среднего артериального давления у подопытных животных. Стабилизирующее действие исследуемого вещества на уровень среднего артериального давления прослеживалось на протяжении 50 минут эксперимента.

НХГ предупреждал по сравнению с контролем снижение частоты сердечных сокращений на протяжении первых 10 минут эксперимента. Если в контрольной серии экспериментов через 5 и 10 мин. ЧСС снизилась по сравнению с исходным значением на $8 \pm 2,5$ и $8 \pm 1,3\%$, то на фоне

Таблица 1

Влияние НХА в дозе 5 мг/кг на кардиогемодинамику крыс с острой ишемией миокарда (изменения в процентах к исходным величинам, n = 8)

Время от начала опыта	Регистрируемые параметры					
	dp/dt_{\max}		САД		ЧСС	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Исход	-	-	-	-	-	-
5	$-22 \pm 4,8$	$-6 \pm 2,2^*$	$-16 \pm 1,3$	$-5 \pm 2,4^*$	$-8 \pm 2,5$	$-2 \pm 3,3$
10	$-22 \pm 1,5$	$-1 \pm 2,4^*$	$-16 \pm 3,3$	$-3 \pm 3,2^*$	$-8 \pm 1,3$	$-3 \pm 2,5$
15	$-23 \pm 4,8$	$3 \pm 2,4^*$	$-17 \pm 2,9$	$-1 \pm 2,3^*$	$-9 \pm 2,5$	$-4 \pm 2,2$
20	$-23 \pm 0,7$	$4 \pm 2,5^*$	$-20 \pm 1,6$	$-1 \pm 3,4^*$	$-10 \pm 0,8$	$-4 \pm 2,3^*$
30	$-32 \pm 1,2$	$6 \pm 2,1^*$	$-23 \pm 2,1$	$-4 \pm 1,8^*$	$-11 \pm 0,9$	$-3 \pm 2,4^*$
40	$-32 \pm 1,2$	$-2 \pm 1,9^*$	$-23 \pm 2,6$	$-10 \pm 2,0^*$	$-14 \pm 2,4$	$-6 \pm 3,1$
50	$-33 \pm 1,6$	$-9 \pm 2,4^*$	$-24 \pm 2,7$	$-16 \pm 2,4$	$-14 \pm 1,3$	$-8 \pm 2,4$
60	$-34 \pm 3,7$	$-15 \pm 2,0^*$	$-25 \pm 2,9$	$-20 \pm 3,8$	$-15 \pm 2,3$	$-9 \pm 2,0$

Примечание: * – различия с контролем достоверны при $P < 0,05$.

Таблица 2

Влияние НХГ в дозе 4 мг/кг на кардиогемодинамику крыс с острой ишемией миокарда (изменения в процентах к исходным величинам, n = 9)

Время от начала опыта	Регистрируемые параметры					
	dp/dt _{max}		САД		ЧСС	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Исход	-	-	-	-	-	-
5	- 22±4,8	1±0,7*	- 16±1,3	1±1,3*	-8±2,5	-1±0,5*
10	- 22±1,5	1±1,1*	- 16±3,3	1±1,9*	-8±1,3	-2±1,3*
15	- 23±4,8	1±1,3*	- 17±2,9	3±1,7*	-9±2,5	- 4±1,5
20	- 23±0,7	1±0,9*	- 20±1,6	2±0,3*	-10±0,8	- 5±3,9
30	- 32±1,2	1±1,1*	- 23±2,1	2±1,3*	-11±0,9	- 6±2,3
40	- 32±1,2	1±1,4*	- 23±2,6	- 3±1,1*	-14±2,4	- 9±1,3
50	- 33±1,6	0±0,3*	- 24±2,7	- 5±3,5*	-14±1,3	-13±1,4
60	- 34±3,7	-10±1,5*	- 25±2,9	-16±2,8	-15±2,3	-10±3,1

Примечание: * – различия с контролем достоверны при P<0,05.

применения НХГ урежение ЧСС произошло по отношению к исходным величинам на 1±0,5 и 2±1,3%. Начиная с 15 мин. и до конца наблюдения (до 60 минут) этот показатель не отличался от контроля.

Производное глутаминовой кислоты, алкилированное по атому азота 1,4-нафтохиноном (НХГК), в дозе 4 мг/кг также позитивно влияло на показатели кардиогемодинамики крыс с острой ишемией миокарда (табл. 3).

Из представленных данных видно, что НХГК предупреждало снижение сократимости ишемизированного миокарда, наблюдаемое в контрольной серии опытов. Позитивное действие соединения на сократимость ишемизированного миокарда было отчетливо выражено на протяжении всего эксперимента.

НХГК способствовал стабилизации уровня артериального давления (САД) у подопытных животных на протяжении 30 мин. эксперимента.

На фоне действия соединения с 30 по 40 мин. и на 60 минуте отмечалось статистически достоверное снижение ЧСС по сравнению с контролем.

Таким образом, представленные данные показывают выраженное стабилизирующее влияние изученных производных аминокислот, алкилированных по атому азота 1,4-нафтохиноном, на показатели кардиогемодинамики при острой ишемии миокарда, вызванной полной окклюзией коронарной артерии у крыс. Все изученные вещества предупреждали уменьшение dp/dt_{max}, снижение среднего артериального давления и урежение частоты сердеч-

Таблица 3

Влияние НХГК в дозе 4 мг/кг на кардиогемодинамику крыс с острой ишемией миокарда (изменения в процентах к исходным величинам, n = 7)

Время от начала опыта	Регистрируемые параметры					
	dp/dt _{max}		САД		ЧСС	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Исход	-	-	-	-	-	-
5	- 22 ±4,8	- 7 ±4,2*	- 16 ±1,3	- 6 ±3,2*	-8 ±2,5	- 4 ±2,3
10	- 22 ±1,5	- 2 ±2,7*	- 16 ±3,3	- 4 ±3,6*	-8 ±1,3	- 4 ±5,5
15	- 23 ±4,8	- 1 ±2,0*	- 17 ±2,9	- 5 ±3,3*	-9 ±2,5	- 5 ±2,9
20	- 23 ±0,7	1 ±1,9*	- 20 ±1,6	- 4 ±2,0*	-10 ±0,8	- 2 ±3,3
30	- 32 ±1,2	- 1 ±2,4*	- 23 ±2,1	- 6 ±1,9*	-11 ±0,9	- 3 ±3,0*
40	- 32 ±1,2	- 6 ±2,9*	- 23 ±2,6	-14 ±3,0	-14 ±2,4	- 3 ±3,1*
50	- 33 ±1,6	-11 ±2,5*	- 24 ±2,7	-19 ±2,3	-14 ±1,3	- 4 ±5,4
60	- 34 ±3,7	-18 ±2,9*	- 25 ±2,9	-26 ±3,0	-15 ±2,3	- 5 ±2,7*

Примечание: * – различия с контролем достоверны при P<0,05.

ных сокращений, вызванных перевязкой коронарной артерии у крыс.

Заключение. Все три производных аминокислот (глутаминовой кислоты, аспарагина и глицина), алкилированных по атому азота 1,4-нафтохиноном, предупреждали снижение сократимости сердечной мышцы в условиях ишемии. Производное глицина в большей степени предупреждало снижение уровня САД, тогда как наименее заметное влияние на этот показатель оказывало соединение с лабораторным шифром НХГК. Влияние изучаемых соединений на ЧСС неоднозначно и зависело от времени наблюдения: соединение НХГ в дозе 4 мг/кг предупреждало урежение ЧСС на 5 и 10 мин. регистрации, соединение с лабораторным шифром НХА, содержащее аспарагиновую кислоту, в дозе 5 мг/кг при внутривенном введении предупреждало урежение ЧСС на 20 и 30 мин. эксперимента, а соединение НХГК в дозе 4 мг/кг предупреждало урежение ЧСС на 30, 40 и 60 мин.

Положительное влияние на кардиогемодинамику изучаемых соединений можно объяснить как непосредственным влиянием аминокислот на сократительные элементы миокарда, так и центральным воздействием на миокард [1; 6; 10].

Полученные результаты могут быть использованы для разработки новых лекарственных средств с кардиотропным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амахин Д.В., Веселкин Н.П. Механизмы взаимодействия ГАМК- и глицин-опосредованных ответов нейронов спинного мозга лягушки // Российский физиологический журнал. 2011. №10. С. 1025–1034.
2. Амелькин Д.А., Напалкова С.М., Балясова Н.М. Антиаритмическая активность аминокислот и аминокислотсодержащих производных 1,4-нафтохинона на экспериментальной модели адреналиновых аритмий // Сб. науч. трудов ученых МГУ им. Н.П. Огарева. Ч. III. Саранск, 1998. С. 162–166.
3. Балясова Н.М., Амелькин Д.А., Артемьева О.В., Костин Я.В., Напалкова

С.М. Противоаритмическая активность бета-аланина, глицина и содержащего глицин производного 1,4-нафтохинона на моделях ранних и поздних постокклюзионных аритмий у собак // Сб. науч. трудов ученых МГУ им. Н.П. Огарева. Ч. III. Саранск, 1998. С. 113–118

4. Балясова Н.М., Артемьева О.В., Напалкова С.М. Противоаритмическая активность некоторых аминокислот на моделях окклюзионных и реперфузионных аритмий // Современные аспекты диагностики и лечения в медицине: проблемы, перспективы: межвуз. сб. науч. трудов. Вып. II. Саранск: «СМВО», 2001. С.10–12.

5. Блинова Е.В. [и др.]. Антиаритмическая активность нового аминокислотсодержащего соединения нибентана // Вестник аритмологии. 2014. № 77. С. 53–56.

6. Елаева Е.Е., Якимова Е.А., Комарова Н.А. Возможность использования аминокислот с целью коррекции функционального состояния сердечнососудистой системы // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2018. Т. 4 (70). № 2. С. 57–64.

7. Калинина Н.И. [и др.]. Тормозная регуляция ответов глутаматных рецепторов в мотонейронах лягушки // Российский физиологический журнал. 2012. № 5. С. 575–587.

8. Коротаева К.Н., Циркин В.И., Вязников В.А. Положительный инотропный эффект тирозина, гистидина и триптофана в опытах с изолированным миокардом сердца человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. № 1. С. 59–61.

9. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997. № 9. С. 244–255.

10. Напалкова С.М. [и др.]. Сравнительная оценка острой токсичности аминокислотсодержащих антиаритмиков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999. № 2. С. 215–217.

11. Никандров В.Н., Балашевич Т.Е. Рецепторы глицина в нервной ткани и их

функциональная роль // Биомедицинская химия. 2014. № 4. С. 403–415.

12. Потупчик Т. [и др.]. Спектр фармакологических эффектов глицина // Врач. 2015. № 12. С. 14–17.

13. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических ве-

ществ. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2016.

14. Hakura A., Mochida H., Tsutsui Y., Yamatsu K. Mutagenicity and cytotoxicity of naphthoquinones for Ames Salmonella tester strains // Japan, Chem. Res. Toxicol. 1994. № 7(4). P. 559–567.