

DOI: 10.26693/jmbs02.05.055

УДК 616.12-008.331.1:616-092.41-085:615.225.2.615.036.6

Нагорна О. О.

## ВПЛИВ АНГІОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ КАРДІО- ТА СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У КРОЛІВ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

E.nagornaya@ukr.net

В зв'язку з тим, що при хронічній серцевій недостатності має місце пониження біодоступності оксиду азоту та підвищення його деградації були досліджені препарати, у яких може проявлятися ендотеліопротекторна властивість. Подібний вплив певною мірою можуть мати препарати, які призначають при лікуванні хронічної серцевої недостатності, такі як інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II. Був визначений також опосередкований ендотеліопротекторний вплив у метаболітотропних засобах – похідних бурштинової кислоти, мельдонію, аргініну. З метою створення ефективного метаболітотропного ендотеліопротектору прямої дії в НВО «Фарматрон» був синтезований лікарський засіб «Ангіолін». Була встановлена дія ангіоліну на показники оксиду азоту та тіолдисульфідної системи в міокарді щурів при хронічній серцевій недостатності. Метою роботи було дослідження впливу ангіоліну на показники кардіо- та системної гемодинаміки при хронічній серцевій недостатності у кролів.

**Ключові слова:** ангіолін, мілдронат, хронічна серцева недостатність, показники кардіо- та системної гемодинаміки, ендотеліозалежні механізми регуляції.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U009417.

**Вступ.** Визначення патогенетичних мішеней при хронічній серцевій недостатності сприяє пошуку лікарських засобів цілеспрямованого впливу на ключові показники функції і метаболізму міокарду з метою підвищення результативності лікування цієї патології [1]. При хронічній серцевій недостатності паралельно порушуються показники кардіогемодинаміки, які визначають насосну функцію серця і у відповідь на пониження серцевого викиду також показники системної гемодинаміки, що пов'язані зі зростанням периферійного судинного опору [2, 4].

При даній патології спостерігається не тільки розвиток оксидативного і нітрозуючого стресу, але також ендотеліальної дисфункції, які запобігають адекватній регуляції кровообігу, мають пошкоджуючий вплив на клітинні мембрани і структуру ДНК, активність ензимів, транспорт електронів в мітохондріях та регуляторних білків клітин [3, 5, 6].

**Мета дослідження.** Встановити вплив ангіоліну на показники кардіо- та системної гемодинаміки кролів при хронічній серцевій недостатності.

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження, проведені на кролях породи Шиншила, масою 2,5–3,3 кг, утримання тварин та спостереження проводили згідно Рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [7]. Тварин розміщували окремо в спеціалізованих клітках. Всі дослідні тварини були здорові, перебували в стані, що не впливав на рух експерименту. В дослідження не залучали тварин, коли вони не пройшли відповідний карантин. Експериментальні дослідження проводили з дотриманням етичних норм (Directive 86/609/EEC) положень Європейської конвенції про захист безхребетних тварин, які використовуються для експериментів та наукових цілей (2005) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2013). У гострому експерименті (наркоз: уретан 1г/кг) після катетеризації лівого шлуночка серця реєстрували головні параметри кардіо- та системної гемодинаміки [8] – максимальний тиск лівого шлуночка (P<sub>max</sub>), системний артеріальний тиск (САТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС). Усі показники реєстрували на приладі HP VIRIKAUA component Monitoring System (Hewlett Packard, Німеччина), також розраховували серцевий індекс (СІ, мл/м<sup>2</sup>/хв), систолічний індекс (СІІ, мл/м<sup>2</sup>/хв), робочий ударний індекс лівого шлуночка (РУІЛШ, кг м/м<sup>2</sup>/хв). Робочий індекс лівого шлуночка (РІЛШ кг м/м<sup>2</sup>/хв), дебіт серця (Д, мл/с), ударний об'єм крові (УОК, мл), хвилинний об'єм крові (ХОК, мл/хв), загальний периферійний опір (ЗПСО, дм/см<sup>2</sup>). Хронічну серцеву недостатність (ХСН) у кролів моделювали внутрішньовенним введенням

**Таблиця 1** – Вплив ангіоліну та мілдронату на показники кардіо- та системної гемодинаміки у кролів з ХСН на 35 добу експерименту

Група тварин	n	ЧСС, уд/хв	Рмах, мм.рт.ст.	САТ, мм.рт.ст.	ХОК, мл/хв	УОК, хв	Сп, мл/м <sup>2</sup> /хв
Інтактні	15	271±6,3	155±14	150±8,0	1,08±0,02	3,98±0,08	4509±221
ХСН(контроль)	6	288±7,2	144±7,8	166±7,2	0,86±0,02	3,02±0,06	4115±138
ХСН+мілдронат, 250 мг/кг	6	297±3,3 (+3,1%)	131±5,2* (+7%)	166±10,2 (0%)	0,77±0,03 (-10%)	2,59±0,02 (-14,2%)	4117±120 (+0,04%)
ХСН+ангіолін, 100 мг/кг	15	286±5,6	148±8,8** (+21%)	160±7,0 (-3,6%)	0,98±0,04** (+13%)	3,35±0,07** (+11%)	4284±262 (+4%)

**Примітки:** \* – p<0,05 порівняно з контролем; \*\* – p<0,01 порівняно з мілдронатом.

доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг, поділеної на 6 ін'єкцій протягом 14 днів. В дослідженні застосовували доксорубіцин «Ебеве» 50 мг/25 мл (Ебеве Фарма Гефомюб ХНФГНГ, Австрія). Доксорубіцин розводили фізіологічним розчином згідно інструкції до 25 мл і вводили в дозі 2,5 мг/кг (0,125 мл/100 г) внутрішньовенно 1 раз на 2 доби протягом 14 днів. Ангіолін кролям вводили 1 раз на добу внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг у вигляді суспензії з Твіном-80 паралельно введенню доксорубіцину протягом 14 діб, а потім ще 21 день. Паралельно з ангіоліном вводили препарат мельдонію Мілдронат (АТ, Гріндекс, Латвія) внутрішньошлунково в дозі 250 мг/кг. Тварини були поділені на 4 групи: 1 група – інтактні (15 кролів), 2 група – контрольні, неліковані з ХСН, яким вводили фізіологічний розчин з Твіном-80 (6 кролів), 3 група – тварини з ХСН, яким вводили Ангіолін (15 кролів), 4 група – тварини з ХСН, яким вводили Мілдронат (6 кролів).

Результати досліджень оброблені з застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA®» for Windows 6.0 (StstSoft Inc NAXXR712D833213FANS), а також SPSS16.0, «Microsoft Excel 2003». Достовірність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та u-критерію Уїтні-Манна. Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали відмінності при p≤0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

На підставі отриманих даних встановлено, що у

кролів, яким моделювали хронічну серцеву недостатність на 35 добу порушуються показники кардіо- та системної гемодинаміки, пониження УОК на 24,1%, РІЛШ на 31,8% та РУІЛШ на 27,5% (табл. 1).

Також спостерігається підвищення САТ (+10,7%) та пониженні Рмах на 22,6% на фоні підвищення ЧСС (табл. 2).

Інші показники, які характеризують кардіо- та системну гемодинаміку мають тенденцію до пониження, крім ЗПСО, що стверджує порушення скорочень серця. Встановлено, що курсове (35 діб) введення паралельно і після формування ХСН Ангіоліну в дозі 100 мг/кг вело до нормалізації показників кардіо- та системної гемодинаміки. Так, РІЛШ зростає на 30%, РУІЛШ на 29,4%, Рмах на 21,3%. При введенні кролям аналогічним курсом Мілдронату в дозі 250 мг/кг викликало подальше падіння показників порівняно з групою контролю або показники достовірно не змінювалися. В групі тварин, яким вводили Мілдронат значення САТ були на рівні нелікованих тварин з ХСН. В групі тварин з ХСН, що отримували Ангіолін, спостерігалася тенденція до пониження ЧСС, в той же час як в групі тварин, яких лікували Мілдронатом цей показник зростає порівняно з групою нелікованих тварин. Мілдронат приводив до депресії цих показників гемодинаміки. Ангіолін не мав достовірно впливу на показник САТ у тварин з ХСН. В групі тварин, яких лікували ангіоліном, показник ЗПСО знизився на 10,7% порівняно з групою контролю, що свідчать про вплив препарату на ендотеліза-

**Таблиця 2** – Вплив ангіоліну та мілдронату на показники кардіо- та системної гемодинаміки у кролів з ХСН на 35 добу експерименту

Група тварин	n	Д, мл/с	ЗПСО, дин/с/см <sup>-5</sup>	РІЛШ, кг м/м <sup>2</sup> /хв	РУІЛШ, кг м/м <sup>2</sup> /хв
Інтактні	15	16,89±1,5	12834±1070	9435±850	34,84±2,8
ХСН(контроль)	6	14,33±0,4	15430±620	6432±934	25,1±2,3
ХСН+мілдронат, 250 мг/кг	6	14,22±0,3 (0%)	15549±470 (0%)	6300±702 (-2%)	24,2±2,8 (-3%)
ХСН+ангіолін, 100 мг/кг	15	15,46±0,3 (+7%)	13785±230** (-10,7%)	8300±900** (+29%)	32,5±3,1** (+29%)

**Примітки:** \* – p<0,05 порівняно з контролем; \*\* – p<0,01 порівняно з мілдронатом.

лежні механізми регуляції судинного тону при ХСН. В групі тварин, які отримали Мілдронат, показник ЗПСО залишався на рівні контролю.

В результаті проведених досліджень виявлено, що курсове 35-добове введення ангіоліну в дозі 100 мг/кг внутрішньшлунково кролям паралельно та після формування хронічної серцевої недостатності, яка була викликана введенням доксорубіцину, вело до усунення дисфункції лівого шлуночка, що виражалось в підвищенні РІЛШ на 30%, а РУІЛШ на 29,4%, підвищенню тиску в лівому шлуночку на 21,3%, пониженню ЗПСО на 10,7%. Також ангіолін підвищував ХОК на 13%. Отримані дані щодо впливу ангіоліну порівняно з мілдронатом на показники кардіо- та системної гемодинаміки стверджують

переваги Ангіоліну перед Мілдронатом, щодо здібності відновлювати функціональну активність серця.

#### Висновки

1. При ХСН у кролів, що викликана введенням доксорубіцину встановлені порушення показників кардіо- та системної гемодинаміки, які характеризують скоротливу активність міокарду.
2. Ангіолін в дозі 100 мг/кг при внутрішньшлунковому введенні кролям з ХСН відновлює дисфункцію лівого шлуночка, що відображено зростанням РІЛШ на 30%, РУІЛШ на 29,4%, Рмах на 21,3%.

**Перспективи подальших досліджень.** Плануються подальші експериментальні порівняльні дослідження впливу ангіоліну з іншими, крім мілдронату, метаболітними ендотеліопротекторними засобами.

#### References

1. Voronkov LG. Progressirovanie khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: opredelyayushchaya rol sistemnykh patofiziologicheskikh mekhanizmov *Sertseva nedostatnist*. 2016; 2: 6-11. [Russian].
2. Manzel T, Gori A, Keaney JF, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2555-64. PMID: 26142467. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv305.
3. Sawyer DB, Sawyer DB, Liany CS, Colucci WB. *Oxidative and nitrositive stress in heart failure*. Heart Failure: Companion to Braunwald: Heart Disease Sewnd Edition-Sanders, 2011. p.185-97.
4. Shautsila E, Wringley BJ, Bisan AD, et al. Acontemporary view on endothelial function in heart failure. *Eur J Heart Failue*. 2012; 14: 873-81.
5. Kolesnyk YuM, Chekman IS, Mazur IA, ta in. Mekhanizmy rozvytku endotelialnoi dysfunktsiyi ta poshuk endotelioprotektoriv. *Zhurnal NAMN Ukrainy*. 2014; 20 (3): 289-99. [Ukrainian].
6. Nahorna OO, Byelenichev IF, Horchakova NO, ta in. Vplyv anhiolinu na pokaznyky tiol-dysulfidnoi systemy v miokardi shchuriv z khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny, Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiya»*. 2016; 17 (1): 248-54. [Ukrainian].
7. Stefanov AV. *Doklinicheskoe issledovanie lekarstvennykh sredstv*. Kiev: Avitsenna, 2002. 568s. [Russian].
8. Chekman IS, Horchakova NO, Nizhenkovska IV, ta in. *Vplyv rubomitsynu hidrokhlorydu na pokaznyky hemodynamiky u kroliv*. Liky. 2003; 5-6: 88-9. [Ukrainian].

УДК 616.12-008.331.1:616-092.41-085:615.225.2.615.036.6

#### ВЛИЯНИЕ АНГИОЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИО- И СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРОЛИКОВ

Нагорная Е. А.

**Резюме.** При хронической сердечной недостаточности отмечается снижение биодоступности оксида азота и повышается его деградация. В связи с этим были исследованы препараты, у которых могут проявляться эндотелиопротективные свойства. Целью работы было исследование влияния Ангиолина на показатели кардио- и системной гемодинамики при хронической сердечной недостаточности у кроликов. Хроническую сердечную недостаточность у кроликов моделировали внутривенным введением доксорубицина. Ангиолин кроликам вводили 1 раз в сутки внутривенно в дозе 100 мг/кг в виде суспензии с твин-80 параллельно введению доксорубицина в течение 14 суток, а потом еще 21 день. Параллельно с Ангиолином вводили Милдронат внутривенно в дозе 250 мг/кг. Эндотелиопротективную активность препаратов определяли по изменениям основных параметров кардио- и системной гемодинамики. Установили, что в условиях хронической сердечной недостаточности у кроликов нарушаются показатели кардио- и системной гемодинамики, снижается ударный объем крови, рабочий индекс левого желудочка, рабочий ударный индекс левого желудочка. Установлено, что курсовое (35 суток) введение параллельно и после формирования хронической сердечной недостаточности Ангиолина в дозе 100 мг/кг привело к нормализации показателей кардио- и системной гемодинамики. Так введение ангиолина повышало рабочий индекс левого желудочка, рабочий ударный индекс левого желудочка, максимальное давление. Введение кроликам аналогичным курсом Милдроната вызвало дальнейшее падение показателей по сравнению с группой контроля или показатели достоверно не изменялись. Полученные данные о влиянии Ангиолина по сравнению с Милдронатом на показатели кардио- и системной гемодинамики подтверждают преимущество Ангиолина перед Милдронатом, по способности восстанавливать функциональную активность сердца.

**Ключевые слова:** ангиолин, милдронат, хроническая сердечная недостаточность, маркеры кардио- и системной гемодинамики, эндотелий-зависимые механизмы регуляции.

UDC 616.12-008.331.1:616-092.41-085:615.225.2.615.036.6

**Angioline Influence on the Cardio and Systemic Hemodynamics Markers in the Rabbits with Chronic Cardiac Insufficiency****Nagorna O.**

**Abstract.** During the experiments on rabbits with chronic cardiac insufficiency simulation, modeled by intravenous doxorubicin cardiovascular abnormalities and systemic hemodynamics, next results were established. Angioline usage at a dose of 100 mg/kg restored the parameters that characterize the contractile function of the heart and have advantages over endothelioprotector of indirect action by mildronat.

Identifying the pathogenic targets in chronic cardiac insufficiency contributes to more effective searching drugs of targeted treatment of key indicators of myocardial metabolism function in order to improve the efficiency of this pathology treatment. In the chronic cardiac insufficiency cardio hemodynamic indicators are simultaneously being excited determining pumping heart function and in response to the decrease in cardiac output and systemic hemodynamics parameters associated with an increase in peripheral vascular resistance. Not only development of oxidative and nitrozyll stress was observed in this pathology, but also endothelial dysfunction which prevent adequate blood regulation, have deleterious effect on cell membranes and DNA structure, enzymes activity, electron transport the mitochondria and regulatory proteins in the cells. Taking into consideration that in chronic cardiac insufficiency decrease of nitrogen oxide bioavailability and increase of its degradation occur the drugs with endothelioprotective action have been examined. Inhibitors of APE, the blockers of angiotensin II receptors, metabolitropic drugs (meldonium, the derivatives of succinic acid, arginine) have indirect endothelioprotective action. In the research and production association, «Pharmatron» the direct endothelioprotector Angioline has been synthesized. Its action was examined on the nitrogenium oxydatum markers in the rat's myocardium in the chronic cardiac insufficiency.

*The purpose of the study* is to examine the angioline influence on the cardio- and systemic hemodynamics in the rabbit's chronic cardiac insufficiency.

*Methods of research.* Experiments were conducted on the Shinshilla rabbits, weighting 2,5-3,3 kg. Experiments were made based on European convention about common ethical principles regulations. During the experiment (narcosis: urethanum 1g/kg) after cateterisation of the left ventricle of heart the main parameters of cardio- and systemic hemodynamics have been registered – maximal pressure in the left ventricle (Pmax), systemic arterial pressure (SAP) frequency of heart contractions (FHC). All markers have been registered on the apparatus HPVIRIKAUA component Monitoring System (Hewlett Packard, Germany) and also cardiac index (CI), systolic index (SI), working stoke index of the left ventricle (WSILV), working index of left ventricle (WILV), stroke volume (SV), minute volume of blood (MVB), total peripheral vascular resistance (TPVR). The chronic cardiac insufficiency has been modulated by doxorubicine injection in cumulative dose of 15 mg/kg intravenously, divided in 6 injections during 6 days. Angioline has been injected 1 time per day intraperitoneally in the dose of 100 mg/kg as suspension with Twin-80 combining with doxorubicine per 14 days and then per 21 days also. Combining mildronat as the drug of comparing in the dose of 250 mg/kg has been injected intraperitoneally. There were four groups of rabbits: 1<sup>st</sup> group – 15 intact rabbits, 2<sup>nd</sup> group – controlled 6 rabbits with cardiac insufficiency, 3<sup>d</sup> group – 15 rabbits treated with angioline, 4<sup>th</sup> group – 6 rabbits treated with mildronate.

*Results.* It was found out that in the chronic cardiac insufficiency on the 35<sup>th</sup> day the markers of cardio and systemic hemodynamics have been disturbed: stoke volume was down by 24,1%, working stoke index of the left ventricle was down by 27,5%, working index of the left ventricle – by 31,8%, maximal pressure in the left ventricle – by 22,6%, systemic arterial pressure – by 10,7% and tendency to rise frequency of cardiac contractions and the total peripheral vascular resistance. Angioline in the dose of 100 mg/kg normalized the markers of cardio and systolic hemodynamics. The rise of working stroke index of the left ventricle on 294% was stated, working index on 30%, Pmax on 21,3%. Angioline caused tendency to decrease of the frequency of cardiac contractions, systemic arterial pressure and the total peripheral vascular resistance (-10,7%) comparatively with the control group. Mildronate had not shown the normalizing influence on the markers of cardio and systemic hemodynamics.

*Conclusions.* In the cardiac chronic insufficiency in rabbits caused by doxorubicine influence it was stated the disturbances of the markers of cardio- and systemic hemodynamics characterizing the myocardium contractions. Angioline in the dose of 100 mg/kg intraperitoneally usage by the rabbits with chronic cardiac insufficiency restored the left ventricle dysfunction that is reflected by rise of maximal pressure in the left ventricle by 21,3%, working stroke index of the left ventricle by 29%, working index of the left ventricle by 29%.

**Keywords:** angioline, mildronat, chronic cardiac insufficiency, markers of cardio- and systemic hemodynamics, endothelium-dependent mechanisms of regulation.

Стаття надійшла 02.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування