

О. В. Джигалюк¹, Г. І. Степанюк¹, Н. В. Заїчко¹,
С. І. Коваленко², К. П. Шабельник²

Вплив 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (ПК-66) на стан біоенергетичних процесів у міокарді щурів за адреналінової міокардіодистрофії

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

²Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: адреналінова міокардіодистрофія, кордарон, 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота, кардіопротекторна дія

Україна посідає одне з перших місць в Європі за показниками смертності від хвороб серцево-судинної системи (459,5 на 100 000 населення), які суттєво перевищують аналогічні показники у Франції (30,1 на 100 000 населення), Німеччині (75,1 на 100 000 населення), Польщі (88,4 на 100 000 населення), Великобританії (76,1 на 100 000 населення). У структурі загальної смертності дорослого населення України 67,0 % смертей (за статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України за 2015 р.) були зумовлені серцево-судинними захворюваннями, що є несприятливим показником стану популяційного здоров'я [1, 2].

Сучасні лікарські засоби, які використовуються для лікування захворювань серцево-судинної системи, не завжди задовольняють запити клініцистів як через їхню недостатню ефективність, так і наявність побічних ефектів. Це зумовлює доцільність проведення досліджень, спрямованих на пошук, всебічне вивчення та подальше впровадження в клінічну практику нових лікарських засобів з кардіопротекторними властивостями. У цьому аспекті нашу увагу привернули синтезовані під керівництвом професора С. І. Коваленка на кафедрі біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету нові похідні 4-оксо(аміно-) хіназоліну, яким прита-

манні низька токсичність та політропні фармакологічні властивості [3, 4]. PASS-прогноз біологічної активності показав, що похідні 4-оксо(аміно-) хіназоліну з високою ймовірністю можуть проявляти наступні види біологічної дії: кардіопротекторну, фібринолітичну, протизапальну, психотропну, антинеопластичну, протівірусну, антиалергічну, антиастматичну, протиішемічну, антигіпертензивну, антигіпоксичну, аналгетичну, протипаркінсонічну, нейропротекторну та ін. [4].

Варто зазначити, що серед похідних 4-оксо(аміно-) хіназоліну сполука ПК-66 – 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота (рис. 1) має доведену нейропротекторну (зокрема церебропротекторну) активність при моделюванні таких патологій, як гострий та хронічний імобілізаційний стреси, гостре порушення мозкового кровообігу, що має принципове значення в комплексному лікуванні захворювань серцево-судинної системи, оскільки головний мозок є «органом-мішенню» усіх серцево-судинних захворювань [3, 5].

За даними літератури [4–7], сполука ПК-66 гальмує окисну модифікацію

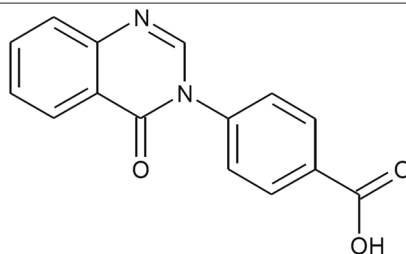


Рис. 1. 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота (сполука ПК-66)

білкових макромолекул у головному мозку, інгібує процеси ліпопероксидації мембран нейроцитів, зменшує ступінь інгібування активності антиоксидантних ферментів, попереджує пошкодження біоенергетичних процесів за ішемії та гальмує гіперпродукцію активних форм кисню нейрохімічними та біоенергетичними системами нейрону.

Дані PASS-прогнозу біологічної активності та результати попередніх досліджень щодо здатності сполуки ПК-66 знижувати показник летальності котів на моделі адреналінового та діатермокоагуляційного інфаркту міокарда обґрунтовують вивчення її впливу на показники біоенергетичних процесів у міокарді за адреналінової міокардіодистрофії (АМД) [4, 7–9].

Мета дослідження – охарактеризувати вплив сполуки ПК-66 порівняно з кордароном на вміст аденілових нуклеотидів та метаболітів вуглеводного обміну в міокарді щурів на моделі АМД.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 60 нелінійних щурах обох статей масою 165–220 г, розділених на 4 групи: I група (n = 15) – інтактні щури; II група (n = 15) – щури з експериментальною АМД без лікування (контроль); III група (n = 15) – щури з АМД, ліковані сполукою ПК-66 (10 мг/кг, внутрішньоочеревино (в/о)); IV група (n = 15) – щури з АМД, ліковані кордароном (10 мг/кг, в/о).

Усі експериментальні дослідження лабораторних тварин були проведені в лабораторії кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, атестованій Головною організацією метрологічної служби Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України (свідоцтво про атестацію від 5 березня 2013 р. № 023/13) з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 року, Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 року про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14

грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», та Закону України від 21 лютого 2006 року № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Біохімічні дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ імені М. І. Пирогова, атестованій Головною організацією метрологічної служби МОЗ України (свідоцтво про переатестацію від 2 березня 2015 р. № 049/15).

АМД моделювали за методикою О. О. Маркової (1998 р.) шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 0,18 % розчину адреналіну тартрату (ПАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ) у дозі 1 мг/кг [10]. Як референс-препарат обрано кордарон, який широко використовується для лікування ішемічної хвороби серця [10].

Дози кордарону (10 мг/кг, ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», м. Київ) та сполуки ПК-66 (10 мг/кг) запозичені з літератури [8, 11]. Тварини контрольної групи отримували еквіоб'ємну кількість 0,9 % розчину натрію хлориду (ПАТ «Галичфарм», м. Львів).

Досліджувані речовини вводили групам тварин щоденно протягом 7 днів, перше введення – за 30 хв до моделювання АМД. Ефективність терапії оцінювали на 2 та 8 добу експерименту за динамікою вмісту аденілових нуклеотидів та метаболітів вуглеводного обміну (глікогену, лактату, пірувату).

Евтаназію щурів здійснювали шляхом дислокації шийних хребців під легким ефірним наркозом. Видалене з грудної порожнини тварин серце відмивали від крові охолодженням 1,15 % ізотонічним розчином калію хлориду (KCl), висушували фільтрувальним папером, проводили десмоліз тканини серця 30 % розчином гідроксиду калію (KOH) з додаванням етилового спирту; проби центрифугували 25 хв при 1000 g. Вміст аденілових нуклеотидів визначали в депротейнізованому трихлороцтовому супернатанті тканини серця 1 : 10 (10 % розчин трихлороцтової кислоти).

Уміст аденілових нуклеотидів визначали хроматографічним методом на пластинках «Silufol» [12]. Енергетичний заряд розраховували за формулою David E. Atkinson (1968 р.):

$$\text{Енергетичний заряд} = \frac{2\text{АТФ} + \text{АДФ}}{2(\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ})}$$

Для визначення вмісту глікогену проводили десмоліз тканини серця 30 % розчином КОН із додаванням етилового спирту. Проби центрифугували 25 хв при 1000 g, осад глікогену гідролізували в кислому середовищі, після нейтралізації гідролізату концентрацію вільної глюкози визначали глюкозооксидазним методом за допомогою набору «Глюкоза-Ф» (Філісіт-Діагностика, Україна). Уміст глікогену в тканині серця розраховували як описано [12, 13]: глікоген (мг/100 г) = $A \cdot V \cdot 0,927 \cdot 100/V_1 \cdot P$, де А – уміст глюкози в пробі (мг), V – об'єм гідролізату після нейтралізації (мл), V_1 – об'єм гідролізату для фотометрії (мл), P – наважка тканини серця (г). Уміст пірувату в тканинах серця визначали спектрофотометричним методом за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином [14], уміст лактату – за реакцією з п-оксидифенілом [14].

Цифрові дані наведено у вигляді « $M \pm m$ » для первинної вибірки (n), де M – середнє арифметичне значення, m – стандартна похибка. Вірогідність розбіжностей визначали методом варіаційної статистики з використанням двовибіркового t-критерію Стьюдента. Розрахунки здійснювали за допомогою електронних таблиць Excel програмного забезпечення Microsoft Office-2010. Статистично достовірними вважали зміни при рівні вірогідності понад 95 % ($p < 0,05$) [15].

Результати та їх обговорення. Відомо, що ключову роль у патогенезі ураження міокарда при ішемії/реперфузії та формуванні кардіоміопатій відіграє мітохондріальна дисфункція [16, 17]. За умов ішемії в міокарді порушується нормальний перебіг енергопостачаючих процесів: за кисневої депривації зменшується споживання жирних кислот – ключового субстрату тканинного дихання та окисного фосфорилування

в кардіоміоцитах, знижується вміст АТФ та фосфокреатину, що асоціюється з порушенням чисельних енергозалежних процесів, і, у першу чергу, скоротливості та мембранного транспорту. Дисфункція мітохондрій супроводжується посиленням вільнорадикальних процесів, накопиченням чисельних токсичних інтермедіатів, недоокиснених продуктів метаболізму, ацидозом, що викликає ушкодження кардіоміоцитів. Вочевидь, потенційні кардіопротектори мають впливати на різні ланки патогенезу ушкодження міокарда при ішемії/реперфузії, особливо на процеси мітохондріальної енергопродукції та вільнорадикального окиснення [16, 17].

Результати дослідження засвідчили, що введення адреналіну викликало значні порушення енергетичного обміну в міокарді щурів у різні терміни експерименту (табл. 1). Так, на 2 добу (гострий період) у щурів групи контролю реєстрували значний дисбаланс у системі аденілових нуклеотидів міокарда: уміст АТФ був нижчим на 62,3 %, у той час як уміст АДФ та АМФ був вищим відповідно на 70,2 та 119,6 % порівняно з інтактними тваринами. Виявлені зміни свідчать про розвиток мітохондріальної дисфункції з пригніченням окисного фосфорилування та його супряження з тканинним диханням у кардіоміоцитах щурів за умов АМД. На 8 добу АМД у щурів групи контролю ознаки енергодефіциту залишалися досить виразними: уміст АТФ був на 52,9 % меншим, а вміст АДФ та АМФ – вищим на 81,3 та 96,0 % відповідно, ніж у інтактних тварин. За умов АМД спостерігали значне падіння енергетичного заряду в різні терміни експерименту: у групі контролю цей показник був вірогідно ($p < 0,05$) нижчим на 33,9 та 27,8 % станом на 2 та 8 добу, ніж у інтактних щурів.

Застосування кордарону стримувало формування дисбалансу аденілових нуклеотидів у серцевому м'язі щурів за умов АМД: на 2 добу вміст міокардіального АТФ виявився вірогідно ($p < 0,05$) вищим на 47,8 %, а рівень АДФ та АМФ, навпаки, – меншим на 26,0 та 22,3 %, ніж у тварин групи контролю.

Застосування кордарону покращувало процеси окисного фосфорилування в міокарді й при подальшому спостереженні: на 8 добу в щурів групи «АМД + кордарон» вміст АТФ був вищим на 34,1 %, а вміст АДФ та АМФ – нижчим на 33,5 та 23,5 %, ніж у групі контролю.

Введення сполуки ПК-66, як і кордарону, також вірогідно ($p < 0,05$) стримувало розвиток гіпоенергетичного стану за умов АМД і за ефективністю не поступалося референс-препарату. Так, у щурів групи «АМД + ПК-66» станом на 2 та 8 добу вміст АТФ у міокарді був вищим на 35,3 та 67,0 %, а вміст АДФ був нижчим на 28,6 та 39,0 %, АМФ – на 28,6 та 24,0 % відповідно, ніж у щурів групи контролю. Введення сполуки ПК-66 та кордарону призводило до майже еквівалентного підвищення (на 19,5 та 20,2 % відповідно) енергетичного заряду в міокарді на 2 добу за АМД. Станом на 8 добу приріст енергетичного заряду в групі «АМД+ПК-66» був більш виразним,

ніж у групі «АМД + Кордарон» (24,7 % проти 16,4 % відповідно ($p \leq 0,05$)).

Таким чином, характеризуючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що сполука ПК-66 ефективно покращує функціональний стан мітохондрій і за здатністю коригувати вміст аденілових нуклеотидів у міокарді не поступається кордарону в гострому і, особливо, у підгострому періоді АМД.

За даними літератури [10], за умов гіпоксії та енергодефіциту в тканинах відбувається порушення вуглеводного обміну: пригнічуються аеробні шляхи окиснення глюкози, посилюється анаеробний гліколіз та глікогеноліз, накопичується лактат та інші недоокиснені еквіваленти, виникає ацидоз. Результати проведеного дослідження засвідчили, що на 2 добу експерименту в міокарді щурів групи контролю реєструвався значний дефіцит глікогену (-69,5 %), який залишався досить виразним (-62,9 %) і на 8 добу досліду (табл. 2). Застосування ПК-66, як і кордарону,

Таблиця 1

Уміст аденілових нуклеотидів у тканині міокарда щурів з адреналіновою міокардіодистрофією під впливом кордарону та сполуки ПК-66, $M \pm t$, $n = 7$

№ групи	Умова досліджу	Термін спостереження, доба	Уміст аденілових нуклеотидів, мкмоль/г сухої тканини			Енергетичний заряд
			АТФ	АДФ	АМФ	
I	Інтактні тварини	2	3,61 ± 0,09	1,04 ± 0,03	0,51 ± 0,02	0,800 ± 0,005
		8	3,67 ± 0,07	1,07 ± 0,05	0,50 ± 0,02	0,803 ± 0,004
II	Адреналінова міокардіодистрофія без лікування (контроль)	2	1,36 ± 0,05*	1,77 ± 0,16*	1,12 ± 0,04*	0,529 ± 0,010
		8	1,73 ± 0,10*	1,94 ± 0,18*	0,98 ± 0,05*	0,580 ± 0,009
III	Адреналінова міокардіодистрофія + ПК-66 (10 мг/кг, в/о)	2	1,84 ± 0,04*#°	1,27 ± 0,06*#	0,80 ± 0,03*#	0,632 ± 0,006*#
		8	2,89 ± 0,13*#°	1,18 ± 0,09*#	0,74 ± 0,03*#	0,723 ± 0,010*#°
IV	Адреналінова міокардіодистрофія + кордарон (10 мг/кг, в/о)	2	2,01 ± 0,05*#	1,31 ± 0,08*#	0,87 ± 0,03*#	0,636 ± 0,008*#
		8	2,32 ± 0,24*#	1,29 ± 0,06*#	0,75 ± 0,03*#	0,675 ± 0,018*#

*Примітка. Тут і в табл. 2: * $p < 0,05$ відносно групи інтактних щурів (I); # $p < 0,05$ відносно групи контрольних щурів (II); ° $p < 0,05$ відносно групи щурів з адреналіновою міокардіодистрофією, лікованих кордароном (IV).*

стримувало індуковане адреналіном зниження вмісту глікогену в серцевому м'язі в різні терміни експерименту. Так, на 2 та 8 добу вміст глікогену в міокарді щурів у групі «АМД + ПК-66» був вірогідно ($p < 0,05$) вищим на 68,4 та 88,7 %, а у щурів групи «АМД + кордарон» – на 78,4 та 84,3 % відповідно, ніж у щурів групи контролю.

Про суттєве посилення анаеробного гліколізу та гліколізу за умов АМД також свідчили статистично значимі зміни вмісту лактату, пірувату і, особливо, їхнього співвідношення в міокарді тварин дослідних груп. Так, у щурів групи контролю на 2 добу вміст лактату був вищим на 237 %, а пірувату, навпаки, – нижчим на 63,4 %, ніж у інтактних тварин. За умов АМД співвідношення «лактат/піруват» підвищилось в 9,42 рази. Аналогічні, хоча й менш виразні зміни вуглеводного обміну, реєстрували й на 8 добу АМД: у щурів групи контролю вміст пірувату був нижчим на 62,1 %, лактату – вищим на 232 %, відношення «лактат/піруват» зросло в 8,83 рази порівняно з таким в інтактних тварин.

Застосування кордарону стримувало розвиток порушень вуглеводного обміну в серцевому м'язі щурів за умов АМД: на 2 та 8 добу вміст пірувату виявився вірогідно ($p < 0,05$) вищим на 91,7 та 110,6 %, а лактату, навпаки, – меншим на 30,0 та 36,8 %, ніж у тварин групи контролю. Уведення сполуки ПК-66 також вірогідно ($p < 0,05$) зменшувало активацію анаеробних процесів та запобігало накопиченню лактату в тканинах серця, і за ефективністю досліджувана сполука не поступалася кордарону. Так, у щурів групи «АМД + ПК-66» на 2 та 8 добу вміст пірувату в міокарді був вищим на 67,9 та 98,2 %, а лактату, навпаки, – нижчим на 22,1 та 28,7 % відповідно, ніж у щурів групи контролю.

Курсове лікування АМД у щурів сполукою ПК-66, як і кордароном, сприяло відновленню балансу між анаеробними та аеробними етапами метаболізму глюкози, про що свідчило статистично значиме зниження співвідношення «лактат/піруват» станом на 2 добу (на 54,1 та 63,5 % відповідно) і, особливо, на 8 добу (на 64,1 та 70,0 % відповідно) порівняно з групою контролю.

Таблиця 2

Уміст глікогену, пірувату та лактату в міокарді щурів з адреналіновою міокардіодистрофією під впливом сполуки ПК-66 та кордарону, $M \pm m$, $n = 7$

№ групи	Умова дослідження	Термін спостереження, доба	Глікоген, мг/г сухої тканини	Уміст метаболітів, мкмоль/г сухої тканини		Лактат/Піруват
				Лактат	Піруват	
I	Інтактні тварини	2	12,2 ± 0,96	2,59 ± 0,13	0,301 ± 0,012	8,64 ± 0,51
		8	11,9 ± 1,05	2,55 ± 0,22	0,298 ± 0,011	8,58 ± 0,74
II	Адреналінова міокардіодистрофія без лікування (контроль)	2	3,71 ± 0,28*	8,73 ± 0,22*	0,109 ± 0,007*	81,40 ± 3,45*
		8	4,42 ± 0,53*	8,47 ± 0,44*	0,113 ± 0,006*	75,80 ± 5,91*
III	Адреналінова міокардіодистрофія + ПК-66 (10 мг/кг, в/о)	2	6,25 ± 0,32*	6,80 ± 0,32**	0,183 ± 0,004** ^o	37,30 ± 2,21** ^o
		8	8,34 ± 0,54**	6,04 ± 0,23** ^o	0,224 ± 0,009**	27,20 ± 1,44** ^o
IV	Адреналінова міокардіодистрофія + кордарон (10 мг/кг, в/о)	2	6,62 ± 0,16**	6,11 ± 0,33**	0,209 ± 0,008**	29,70 ± 2,50**
		8	8,15 ± 0,47**	5,35 ± 0,14**	0,238 ± 0,009**	22,70 ± 1,20**

Таким чином, курсове лікування експериментальної АМД сполукою ПК-66 (4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота, 10 мг/кг, в/о) подібно до кордарону (10 мг/кг, в/о) сприяє відновленню порушених біоенергетичних процесів у серцевому м'язі щурів за умов АМД, що за даними літератури [10, 18] можна вважати одним із механізмів їхньої захисної дії на міокард.

Висновки

1. Розвиток АМД у нелікованих щурів призводить до дисбалансу в системі аденілових нуклеотидів та пригнічення аеробних шляхів окиснення глюкози. На це вказував розвиток гіпоенергетичного стану – статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження на 2 добу експерименту вмісту АТФ на 62,3 %, зростання вмісту АДФ та АМФ на 70,2 та 119,6 %

відповідно, а також збільшення вмісту лактату на 237,0 % та зниження вмісту пірувату на 63,4 % у міокарді щурів відносно показників інтактної групи.

2. Курсове (протягом 7 діб) введення сполуки ПК-66 (10 мг/кг, в/о) подібно до кордарону (10 мг/кг, в/о) стримувало розвиток гіпоенергетичного стану за умов АМД і за ефективністю не поступалося референс-препарату.

3. Застосування сполуки ПК-66, як і кордарону, сприяло відновленню балансу між анаеробними та аеробними етапами метаболізму глюкози, про що свідчить статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження співвідношення «лактат/піруват» – станом на 2 добу (на 54,1 та 63,5 %) і, особливо, на 8 добу (на 64,1 та 70,0 % відповідно) порівняно з показниками контрольної групи.

1. Гандзюк В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В. А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 45–52.
2. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. В. В. Шафранського; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – Київ, 2016. – 452 с.
3. Павлов С. В. Церебропротективна активність похідних (4-оксо-4-Н-хіназолін-3-іл)-алкіл (арил) карбонових кислот в умовах імобілізаційного стресу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05. «Фармакологія» / С. В. Павлов. – Київ, 2007. – 17 с.
4. Шабельник К. П. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості амідів (6-Н-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)алкіл(арил)карбонових кислот: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук; спец. 15.00.02 / К. П. Шабельник; ЛНМУ ім. Данила Галицького. – 2007. – 20 с.
5. Ходаківський О. А. Нейропротекторна дія похідних 4-оксо(аміно-) хіназоліну при експериментальній ішемії головного мозку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук; спец. 14.03.05 / О. А. Ходаківський; Одес. держ. мед. ун-т. – Одеса, 2009. – 21 с.
6. Альчук О. І. Актопротекторні властивості нових похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня кан. мед. наук / О. І. Альчук. – Київ, 2011. – 21 с.
7. Джигалюк О. В. Характеристика кардіопротекторних властивостей похідного 4-оксо-(аміно-) хіназоліну (сполуки ПК-66) за умов гострої коронарної ішемії / О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, С. І. Коваленко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5 (24). – С. 97–98.
8. Патент України на корисну модель № UA 63814 U МПК А61К 35/00. Застосування 4-[4-оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойної кислоти як засобу, що стимулює вінцевий кровотік / Г. І. Степанюк, С. І. Коваленко, О. В. Джигалюк, О. А. Ходаківський, К. П. Шабельник; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № U 2011 02520; заявл. 03.03.2011; опубл. 25.10.2011, Бюл. № 20.
9. Джигалюк О. В. Порівняльна оцінка впливу похідного 4-оксо(аміно-) хіназоліну (сполуки ПК-66) та перлінганіту на динаміку показників вінцевої та центральної гемодинаміки у котів в умовах наркозу / О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, О. А. Ходаківський // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 779–782.
10. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 150 с.
11. Джигалюк О. В. Морфологічні зміни міокарда при експериментальній ішемії в умовах застосування кардіопротекторів / О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, С. В. Вернигородський // Вісник морфології. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 19–25.
12. Прохорова М. И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / М. И. Прохорова. – Ленинград : Из-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
13. Мохорт М. А. Вплив блокаторів кальцієвих каналів похідних 1, 4-дигідропіридину – димеодипіну та амлодипіну – на енергетичний метаболізм міокарда щурів за умов доксорубіцинової кардіоміопатії / М. А. Мохорт, В. В. Сачок // Журнал НАМН України. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 417–421.

14. Асатиани В. С. Биохимическая фотометрия / В. С. Асатиани. – Москва : Изд-во АН СССР, 1957. – 836 с.
15. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL // С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2000. – 320 с.
16. Redox balance and cardioprotection / F. Tullio, C. Angotti, M. G. Perrelli [et al.] // Basic Res Cardiol. – 2013. – V. 108, № 6. – P. 392. – doi: 10.1007/s00395-013-0392-7.
17. Hausenloy D. J. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target / D. J. Hausenloy, D. M. Yellon // J. Clin. Invest. – 2013. – V. 123, № 1. – P. 92–100. – doi:10.1172/JCI62874
18. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова, Е. А. Нагорная. – Киев, 2009. – 155 с.

**О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, Н. В. Заичко, С. І. Коваленко, К. П. Шабельник,
Вплив 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (ПК-66) на стан
біоенергетичних процесів у міокарді щурів за адреналінової
міокардіодистрофії**

Мета дослідження – охарактеризувати вплив 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (сполуки ПК-66) порівняно з кордароном на вміст аденилових нуклеотидів та метаболітів вуглеводного обміну в міокарді щурів на моделі адреналінової міокардіодистрофії (АМД).

АМД моделювали в білих нелінійних щурів шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 0,18 % розчину адреналіну тартрату. Досліджувані речовини – сполука ПК-66 та референс-препарат кордарон вводили групам тварин щоденно внутрішньоочередово (в/о) один раз на день протягом 7 днів, перше введення – через 30 хв після моделювання АМД. Ефективність терапії оцінювали на 2 та 8 добу експерименту за динамікою вмісту аденилових нуклеотидів та метаболітів вуглеводного обміну (глікоген, лактат, піруват) у міокарді.

Проведене дослідження показало, що курсове введення 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (ПК-66) у дозі 10 мг/кг подібно до кордарону (10 мг/кг, в/о) вірогідно ($p < 0,05$) стримувало розвиток гіпоенергетичного стану за умов АМД і за ефективністю не поступалося референс-препарату. Так, у щурів у групі «АМД + ПК-66» станом на 2 та 8 добу міокардіальний вміст АТФ був вищим на 35,3 та 67,1 %, а вміст АДФ був нижчим на 28,6 та 39,1 % та АМФ – на 28,6 та 24,5 % відповідно, ніж у щурів групи контролю. Уведення сполуки ПК-66 та кордарону викликало майже еквівалентне підвищення (на 19,5 та 20,2 %) енергетичного заряду в міокарді станом на 2 добу АМД. Станом на 8 добу пріріст енергетичного заряду в групі «АМД+ПК-66» був більш виразним, ніж у групі «АМД + кордарон» – 24,7 % проти 16,4 % відповідно.

Застосування кордарону стримувало розвиток порушень вуглеводного обміну в серцевому м'язі щурів за умов АМД: станом на 2 та 8 добу вміст пірувату виявився вірогідно ($p < 0,05$) вищим на 91,7 та 110,6 %, а лактату, навпаки, – меншим на 30,0 та 36,8 %, ніж у тварин групи контролю. Введення сполуки ПК-66 також вірогідно ($p < 0,05$) стримувало активацію анаеробних процесів та запобігало накопиченню лактату в тканинах серця, і за ефективністю досліджувана сполука не поступалася кордарону. Так, у щурів у групі «АМД + ПК-66» станом на 2 та 8 добу міокардіальний вміст пірувату був вищим на 67,9 та 98,2%, а лактату, навпаки, – нижчим на 22,1 та 28,7% відповідно, ніж у щурів групи контролю.

Таким чином, курсове лікування експериментальної АМД сполукою ПК-66 (4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота, 10 мг/кг, в/о) подібно до кордарону (10 мг/кг, в/о) сприяє відновленню порушених біоенергетичних процесів у міокарді щурів за умов патології та може бути одним з механізмів їхньої кардіопротекторної дії.

Ключові слова: адреналінова міокардіодистрофія, кордарон, 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота, кардіопротекторна дія

**О. В. Джигалюк, Г. И. Степанюк, Н. В. Заичко, С. И. Коваленко,
К. П. Шабельник**

**Влияние 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты (ПК-66) на
состояние биоэнергетических процессов в миокарде крыс при
адреналиновой миокардиодистрофии**

Цель исследования – охарактеризовать влияние 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты (соединения ПК-66) в сравнении с кордароном на содержание адениловых нуклеотидов и метаболитов углеводного обмена в миокарде крыс на модели адреналиновой миокардиодистрофии (АМД).

Миокардиодистрофию моделировали на белых нелинейных крысах путем однократного внутримышечного введения 0,18 % раствора адреналина тартрата. Исследуемые вещества – соединение ПК-66 и референс-препарат кордарон вводили группам животных ежедневно внутрибрюшинно (в/б) один раз в день на протяжении 7 дней, первое введение – через 30 мин после моделирования АМД. Эффективность терапии оценивали на 2 и 8 сутки эксперимента по динамике содержания адениловых нуклеотидов и метаболитов углеводного обмена (гликоген, лактат, пируват) в миокарде.

Проведенное исследование показало, что курсовое введение 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты (ПК-66, 10 мг/кг, в/б) подобно кордарону (10 мг/кг, в/б) достоверно сдерживало развитие гипознергетического состояния в условиях АМД, и по эффективности соединение ПК-66 не уступало применению кордарона. Так, у крыс в группе «АМД + ПК-66» на 2 и 8 сутки содержание АТФ было выше на 35,3 и 67,1 %, а содержание АДФ было ниже на 28,6 и 39,1 %, а АМФ – на 28,6 и 24,5 % соответственно, чем у крыс группы контроля. Введение соединения ПК-66 и кордарона вызвало почти эквивалентное повышение (на 19,5 и 20,2 %) энергетического заряда в миокарде на 2 сутки АМД. На 8 сутки прирост энергетического заряда в группе «АМД + ПК-66» был более выразительным, чем в группе «АМД + кордарон» – 24,7 % против 16,4 % соответственно.

Применение кордарона сдерживало развитие нарушений углеводного обмена в сердечной мышце крыс в условиях АМД: по состоянию на 2 и 8 сутки содержание пирувата было достоверно выше на 91,7 и 110,6 %, а лактата, наоборот, – меньше на 30,0 и 36,8 %, чем у животных группы контроля. Введение соединения ПК-66 также достоверно сдерживало активацию анаэробных процессов и предотвращало накопление лактата в ткани сердца, и по эффективности не уступало кордарону. Так, у крыс в группе «АМД + ПК-66» на 2 и 8 сутки содержание пирувата было выше на 67,9 и 98,2 %, а лактата, наоборот, ниже на 22,1 и 28,7 % соответственно, чем у крыс группы контроля.

Таким образом, курсовое лечение экспериментальной АМД соединением ПК-66 (4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислотой) подобно кордарону способствует восстановлению нарушенных биоэнергетических процессов в миокарде крыс в условиях патологии и может быть одним из механизмов их кардиопротекторного действия.

Ключевые слова: адреналиновая миокардиодистрофия, кордарон, 4 [4 оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойная кислота, кардиопротекторное действие

O. V. Dzhyhaliuk, H. I. Stepaniuk, N. V. Zaichko, S. I. Kovalenko, K. P. Shabelnyk
The effect of 4-[4-oxo-4H-quinazoline-3-il] benzoic acid (compound PK-66) on the state of myocardial bioenergetics under adrenaline myocardial dystrophy on rats

The aim of the study is to characterize the effect of 4-[4-oxo-4H-quinazoline-3-il] benzoic acid (compound PK-66) and cordarone on the contents of adenine nucleotides and carbohydrate metabolites in the myocardium of rats on the model of adrenalin myocardial dystrophy.

Myocardial dystrophy was modeled on white nonlinear rats by a single intramuscular injection of adrenaline tartrate solution (0,18 %). Test substances – compound PK-66 and reference drug cordarone were administrated to animals daily i.p. for 7 days. Effect of therapy evaluated on the 2 and 8 days by the contents of adenine nucleotides and carbohydrate metabolites (glycogen, lactate, piruvate) in myocardium.

The study showed that the administration of compound PK-66 similar to cordarone significantly hampered the development of the hypoenergy state in adrenaline myocardiodystrophy and was as effective as the use of cordarone. Thus, in the group of rats «Adrenaline myocardiodystrophy + PK-66» on the 2 and 8 days of pathology myocardial ATP content was higher by 35,3 and 67,1 % and ADP content was below 28,6 and 39,1 %, and AMP – 28,6 and 24,5 %, respectively, compared with control rats. Administration of the compound PK-66 and cordarone caused almost equivalent increase (by 19,5 and 20,2 %) of the energy charge in the myocardium on the 2 day of the adrenaline myocardiodystrophy. By the 8 day energy charge increase in the group «Adrenaline myocardiodystrophy + PK-66» was more expressive than «Adrenaline myocardiodystrophy + cordarone» group – 24,7 % versus 16,4 %, respectively.

Cordarone administration hampered the development of disorders of carbohydrate metabolism in the heart muscle of rats in the conditions of adrenaline myocardiodystrophy; at the 2 and 8 days the pyruvate content was significantly higher at 91,7 and 110,6 %, and lactate in contrast was less by 30,0 and 36,8 % than that of control groups of animals. Administration of PK-66 compound also significantly limited the activation of anaerobic processes and prevented the accumulation of lactate in the tissues of the heart and was as effective as cordarone. Thus, in the group of rats «Adrenaline myocardiodystrophy + PK-66» at the 2 and 8 days the myocardial pyruvate content was higher to 67,9 and 98,2 %, and lactate in contrast below 22,1, and 28,7 % respectively, than in the control group of rats.

Thus the course administration of PK-66 compound to rats with myocardial dystrophy like cordarone contributes to the restoration of bioenergetic processes in the myocardium of rats with pathology and may be one of the mechanisms for its cardioprotective action.

Key words: adrenaline myocardial dystrophy, cordarone, 4-[4-oxo-4H-quinazoline-3-il] benzoic acid, cardioprotective activity

Надійшла: 29 серпня 2016 р.

Контактна особа: Степанюк Георгій Іванович, професор, кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018. Тел.: + 38 0 432 61 14 00.