

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-151-158>
УДК 616.127-005.4-085.225-092.9:599.323.4

Защита миокарда диборнолом в условиях множественной ишемии/реперфузии у крыс

Г.А. Чернышева¹, В.И. Смольякова¹, Т.М. Плотникова², А.В. Кучин³,
И.Ю. Чукичева³, М.Б. Плотников¹

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 3

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

³ Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167000, Российская Федерация, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48

Аннотация

Цель: исследование противоишемической и антиаритмической активности диборнола в условиях многократной ишемии/реперфузии миокарда у крыс.

Материал и методы. Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Вистар с моделью ишемии/реперфузии миокарда с 5-кратной 3-минутной окклюзией левой коронарной артерии и последующими 15-минутными эпизодами реперфузии. Крысам опытной группы в течение четырех дней однократно внутрижелудочно вводили диборнол в дозе 10 мг/кг, контрольным животным – 1%-ю крахмальную слизь эквивалентно. Оценивали на ЭКГ величину подъема сегмента ST на 1-, 2- и 3-й мин каждого эпизода ишемии и на 5-, 10- и 15-й мин реперфузии, а также развивающиеся при этом желудочковые аритмии.

Результаты. В контрольной группе в течение всех пяти эпизодов ишемии наблюдали подъем сегмента ST, который уменьшался в течение последующего реперфузионного периода, однако полной нормализации не происходило. У животных контрольной группы зарегистрированы ишемические и реперфузионные желудочковые аритмии, смертность составила 67%. В группе животных, получавших диборнол в дозе 10 мг/кг, во время эпизодов ишемии наблюдался лишь небольшой подъем сегмента ST с быстрым восстановлением в период реперфузии. Подъем сегмента ST был статистически значимо ниже контрольных значений во время всех периодов ишемии. В реперфузионных периодах различия с контрольной группой были статистически значимыми на протяжении первого–четвертого периодов и на 15-й мин пятого периода. В периоды реперфузий под влиянием диборнола происходило статистически значимое уменьшение количества животных с фибрилляциями и соответствующее увеличение числа животных с единичными экстрасистолами. Смертность в опытной группе составила 11%, что было статистически значимо ниже показателя контрольной группы.

Заключение. Курсовое профилактическое введение диборнола при многократной ишемии/реперфузии миокарда оказывает отчетливые противоишемический и антиаритмический эффекты и повышает выживаемость животных.

Ключевые слова:	диборнол, крысы Вистар, ишемия/реперфузия миокарда, противоишемическая активность, антиаритмическая активность.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках НИР Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ «Создание новых препаратов для профилактики и лечения нарушений кровообращения, обладающих мультимодальной активностью».
Соответствие принципам этики:	все исследования были проведены в соответствии с решением комитета по этике Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ (протокол № 22032012 от 14.02.2012 г.)

✉ Чернышева Галина Анатольевна, e-mail: bona2711@mail.ru.

Для цитирования:

Кушнаренко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведев Т.А. Полиморфизм генов фолатного цикла у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):151–158. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-151-158>.

Anti-ischemic and antiarrhythmic activity of dibornol in conditions of multiple transitory myocardial ischemia in rats

Galina A. Chernysheva¹, Vera I. Smolyakova¹, Tatiana M. Plotnikova²,
Alexander V. Kutchin³, Irina Yu. Chukicheva³, Mark B. Plotnikov¹

¹Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
3, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

²Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

³Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
48, Pervomaiskaya str., Komi Republic, Syktyvkar, 167000, Russian Federation

Abstract

Aim. To investigate anti-ischemic and antiarrhythmic activity of Dibornol in conditions of multiple transitory ischemia of myocardium from *in vivo* experiments with rats.

Material and Methods. The experiment was performed on male Wistar rats with a model of myocardial ischemia caused by 5-time 3-minute occlusions of the left coronary artery, followed by 15-minute reperfusion periods. Rats of the experimental group received Dibornol 10 mg/kg intragastrically once for 4 days; control animals received an equivalent volume of 1% starch mucus. On the ECG, the magnitudes of the ST segment elevation were determined for minutes 1, 2, and 3 of each episode of ischemia and for minutes 5, 10, and 15 of reperfusion; the nature and duration of ventricular arrhythmias were determined as well.

Results. In the control group, the ST segment was elevated during all five episodes of ischemia. During reperfusion periods, a decrease in the elevation of the ST segment was detected, but no normalization occurred. Ischemic and reperfusion-related ventricular arrhythmias were observed in the rats of the control group. Mortality in the control group reached 67% (6 animals out of 9). In the experimental group, in animals receiving Dibornol at a dose of 10 mg/kg, the occlusion of the left coronary artery was associated only with a slight elevation of the ST segment and its rapid recovery during reperfusion. Magnitudes of the ST segment elevation were significantly lower than the corresponding control values during all the episodes of ischemia. During reperfusion periods, the differences with the control group were more significant during the first to fourth periods and at minute 15 of the fifth reperfusion period. The death rate in the experimental group (1 animal out of 9) was significantly lower relative to the corresponding value in the control group.

Conclusion. The course preventive use of Dibornol in multiple myocardial ischemia/reperfusion had significant anti-ischemic and antiarrhythmic effects during reperfusion periods and significantly increased the survival rate in animal models.

Keywords:

dibornol, Wistar rats, myocardial ischemia/reperfusion, anti-ischemic activity, antiarrhythmic activity.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:

the study was carried out in the framework of research in Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences «Creation of new drugs with multimodal activity for the prevention and treatment of circulatory disorders».

Adherence to ethical standards:

all studies were conducted in accordance with the decision of the ethics committee Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol No. 22032012 from 14.02.2012).

For citation:

Chernysheva G.A., Smolyakova V.I., Plotnikova T.M., Kutchin A.V., Chukicheva I.Yu., Plotnikov M.B. Anti-ischemic and antiarrhythmic activity of dibornol in conditions of multiple transitory myocardial ischemia in rats. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):142–150. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-142-150>.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], ишемическая болезнь сердца является основной причиной смертей в мире, составляя 12,2% от общей смертности. После реперфузии страдает сократительная функция миокарда, развиваются микроциркуляторные нарушения, аритмии и необратимые повреждения миокардиоцитов [2]. Использование ряда лекарственных препаратов позволяет уменьшить размер зоны некроза, улучшить насосную функцию сердца и снизить частоту развития аритмий [3].

Диборнол (2,6-диизоборнил-4-метилфенол) – антиоксидант из группы терпенофенолов, содержащий объемные заместители в орто-положении относительно фенольной гидроксильной группы [4]. Высокая противоишемическая активность диборнола, обусловленная его антиоксидантными, гемореологическими, антитромботическими и эндотелийпротекторными свойствами, была продемонстрирована в условиях модели тотальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс. Применение диборнола снижало гибель животных и ускоряло восстановление неврологического статуса у выживших животных [5].

Оценка эффективности новых лекарственных средств для лечения ишемических/реперфузионных повреждений необходима в условиях разнообразных моделей ишемии. Модель многократной ишемии миокарда входит в перечень моделей, рекомендуемых при доклиническом исследовании лекарственных средств с противоишемическим (антиангинальным) действием [6] и позволяет оценить способность исследуемых соединений замедлять и уменьшать развитие ишемических изменений в миокарде, а также воздействовать на восстановление функции миокарда во время реперфузионного периода.

Цель данной работы: исследование противоишемической и антиаритмической активности диборнола при многократной ишемии/реперфузии миокарда у крыс.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 18 крысах-самцах Вистар массой 270–300 г. Животные содержались в виварии при свободном доступе к воде и пище. Исследования проводились в соответствии с принципами гуманности (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, Страсбург, 1986). Животные были разделены на две группы: крысы опытной группы ($n = 9$) получали диборнол в дозе 10 мг/кг внутривенно в виде взвеси в 1%-й крахмальной слизи один раз в сутки в течение четырех дней, последнее введение – за 1 ч до начала эксперимента. Контрольным животным ($n = 9$) вводили эквивалентные количества 1%-й крахмальной слизи в том же режиме.

Моделирование многократной ишемии/реперфузии миокарда проводили в соответствии с методическими рекомендациями [6]. Эксперименты проведены на наркотизированных животных (уретан 1 г/кг, внутривенно). После оротрахеальной интубации животного

подключали аппарат искусственной вентиляции легких Rodent Ventilator 7025 (Италия), проводили торакотомию и лигировали левую коронарную артерию на уровне нижнего края *auricula sinistra*. Концы лигатуры пропускали через полиэтиленовую трубку длиной 10 мм и диаметром 2 мм, при послойном ушивании раны грудной клетки фиксировали ее наружный конец в шве, оставляя концы лигатуры снаружи. При проведении управляемой окклюзии коронарной артерии натягивали концы лигатуры и фиксировали их зажимом, при проведении реперфузии прекращали натяжение лигатуры. Моделировали пять трехминутных эпизодов окклюзии левой коронарной артерии с 15-минутными интервалами реперфузии.

Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) с использованием компьютерного электрокардиографа «Поли-Спектр-8/Л» проводили во II стандартном отведении. Проводили запись исходной кардиограммы и мониторинг ЭКГ в течение всего эксперимента с определением величины подъема сегмента ST на 1-, 2- и 3-й мин каждого эпизода ишемии и на 5-, 10- и 15-й мин реперфузии. Учитывали качественный характер развивающихся аритмий и их количество: единичных (шесть и менее одиночных) и множественных (более шести одиночных и менее пяти последовательных) желудочковых экстрасистол, эпизодов желудочковой тахикардии (более пяти последовательных циклов эктопической активности, со спонтанной реверсией) и желудочковых фибрилляций.

Статистическую обработку данных проводили на основе пакета программного обеспечения STATISTICA 6.0. Результаты представляли как медиану и интерквартильный размах. При оценке статистической значимости межгрупповых различий применяли критерий Манна – Уитни, смертности и частоты возникновения нарушений сердечного ритма – точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты

В контрольной группе смертность в течение всего эксперимента составила шесть животных из девяти взятых в эксперимент (67%): погибло по две крысы после первого, третьего и четвертого эпизодов ишемии/реперфузии. Гибель животных происходила вследствие развития некупирующейся желудочковой фибрилляции и нарушения системного кровообращения. В опытной группе погибло одно животное из девяти взятых в эксперимент после третьего эпизода ишемии/реперфузии. Показатель смертности в опытной группе (11%) был статистически значимо ниже показателя контрольной группы на 83% ($p = 0,025$).

На ЭКГ контрольной группы крыс исходная величина сегмента ST во II стандартном отведении составила 0,15 (0,10; 0,15) мВ. Прекращение кровотока по лигированной коронарной артерии вызывало статистически значимый подъем сегмента ST на 33–133% на протяжении всех пяти эпизодов ишемии миокарда ($p = 0,0001–0,003$).

При проведении реперфузии уровень сегмента ST снижался, однако по сравнению с исходной величиной параметра он оставался на повышенном уровне на 67%

($p = 0,002$) к концу второй реперфузии, на 87% ($p = 0,001$) – к концу третьей и на 33–67% ($p = 0,001–0,006$) – к концу четвертой–пятой реперфузии (табл. 1).

Таблица 1. Влияние курсового профилактического введения диборнола в дозе 10 мг/кг на величину подъема сегмента ST во II стандартном отведении ЭКГ (мВ) при моделировании многократной транзиторной ишемии/реперфузии миокарда у крыс

Table 1. The effect of the course-based prophylactic administration of Dibornol at a dose of 10 mg/kg on the ST segment elevation in the standard ECG lead II (mV) in the model of multiple transient myocardial ischemia in rats

Номер эпизода ишемии/ реперфузии Ischemia/ reperfusion episode number	Контроль Control			Диборнол Dibornol		
	Ишемия Ischemia					
	1-я мин 1 min	2-я мин 2 min	3-я мин 3 min	1-я мин 1 min	2-я мин 2 min	3-я мин 3 min
Первый First	0,20 (0,18; 0,33) $n = 9$	0,25 (0,23; 0,30) $n = 9$	0,30 (0,25; 0,35) $n = 9$	0,10* (0,04; 0,24) $p = 0,039$ $n = 9$	0,10* (0,03; 0,30) $p = 0,030$ $n = 9$	0,10* (0,03; 0,25) $p = 0,003$ $n = 9$
Второй Second	0,25 (0,15; 0,45) $n = 7$	0,35 (0,10; 0,45) $n = 7$	0,35 (0,05; 0,45) $n = 7$	0,10* (0,04; 0,15) $p = 0,006$ $n = 9$	0,08* (0,02; 0,17) $p = 0,001$ $n = 9$	0,07* (0,05; 0,17) $p = 0,005$ $n = 9$
Третий Third	0,25 (0,22; 0,40) $n = 7$	0,30 (0,25; 0,40) $n = 7$	0,30 (0,23; 0,40) $n = 7$	0,13* (0; 0,20) $p = 0,001$ $n = 9$	0,09* (0; 0,16) $p = 0,001$ $n = 9$	0,10* (0,03; 0,18) $p = 0,001$ $n = 9$
Четвертый Fourth	0,30 (0,23; 0,35) $n = 5$	0,27 (0,23; 0,36) $n = 5$	0,27 (0,23; 0,36) $n = 5$	0,11* (0,05; 0,20) $p = 0,006$ $n = 8$	0,12* (0,04; 0,20) $p = 0,004$ $n = 8$	0,08* (0,03; 0,19) $p = 0,002$ $n = 8$
Пятый Fifth	0,30 (0,25; 0,45) $n = 3$	0,30 (0,25; 0,40) $n = 3$	0,35 (0,25; 0,35) $n = 3$	0,10* (0,04; 0,24) $p = 0,025$ $n = 8$	0,12* (0,04; 0,25) $p = 0,029$ $n = 8$	0,10* (0,05; 0,21) $p = 0,017$ $n = 8$
Реперфузия Reperfusion						
	5-я мин 5 min	10-я мин 10 min	15-я мин 15 min	5-я мин 5 min	10-я мин 10 min	15-я мин 15 min
Первый First	0,22 (0; 0,35) $n = 8$	0,20 (-0,13; 0,33) $n = 8$	0,13 (0; 0,40) $n = 8$	0,10* (0,01; 0,15) $p = 0,003$ $n = 9$	0,08* (0; 0,14) $p = 0,001$ $n = 9$	0,05* (0,04; 0,16) $p = 0,002$ $n = 9$
Второй Second	0,30 (0,21; 0,35) $n = 7$	0,25 (0,20; 0,30) $n = 7$	0,25 (0,15; 0,30) $n = 7$	0,13* (0; 0,20) $p = 0,002$ $n = 9$	0,10* (0,01; 0,20) $p = 0,004$ $n = 9$	0,03* (-0,03; 0,20) $p = 0,003$ $n = 9$
Третий Third	0,30 (0,21; 0,30) $n = 7$	0,30 (0,23; 0,30) $n = 7$	0,28 (0,23; 0,35) $n = 7$	0,03* (0,02; 0,17) $p = 0,001$ $n = 9$	0,10* (0,05; 0,16) $p = 0,001$ $n = 8$	0,09* (0,04; 0,15) $p = 0,001$ $n = 8$
Четвертый Fourth	0,25 (0,21; 0,30) $n = 5$	0,23 (0,20; 0,28) $n = 5$	0,25 (0,18; 0,30) $n = 5$	0,12* (0,04; 0,17) $p = 0,013$ $n = 8$	0,12* (0,05; 0,20) $p = 0,030$ $n = 8$	0,13* (0,04; 0,20) $p = 0,044$ $n = 8$
Пятый Fifth	0,20 (0,10; 0,26) $n = 3$	0,15 (-0,35; 0,26) $n = 3$	0,20 (-0,40; 0,27) $n = 3$	0,10 (0,02; 0,17) $n = 8$	0,10 (-0,02; 0,17) $n = 8$	0,11* (-0,11; 0,18) $p = 0,042$ $n = 8$

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Note: * – the differences are statistically significant compared with the control group.

В опытной группе крыс с профилактическим введением диборнола исходное значение амплитуды сегмента ST во II стандартном отведении ЭКГ не отличалось от значений контрольной группы и составило 0,09 (0,08; 0,13) мВ. Прекращение кровотока в течение 3 мин по лигированной коронарной артерии у этих животных вызывало лишь небольшой подъем сегмента ST (на 11–44%), не носящий статистически значимого характера по отношению к исходному значению. Подъем сегмента ST был статистически значимо ниже контрольных значений во время всех периодов ишемии. После восстановления кровотока по коронарной артерии в реперфузионный период происходило быстрое восстановление уровня сегмента ST до исходных значений. Различия с контрольной

группой были статистически значимыми на протяжении первого–четвертого периодов реперфузии и на 15-й мин пятого эпизода (см. табл. 1).

У крыс контрольной группы в течение всех ишемических периодов нарушения ритма желудочков возникли у восьми животных, у двух крыс аритмии не развились. Только единичные желудочковые экстрасистолы были отмечены у двух крыс, множественные желудочковые экстрасистолы без развития тахикардии и фибрилляций зафиксированы у трех крыс. У остальных животных развитие множественных желудочковых экстрасистол сопровождалось появлением либо эпизодов желудочковой тахикардии (одно животное), либо эпизодов желудочковой фибрилляции (одно животное), таблица 2.

Таблица 2. Структура желудочковых аритмий (в % от общего числа животных в группе) у крыс при моделировании многократной транзиторной ишемии миокарда

Table 2. The structure of ventricular arrhythmias (% of the total number of animals in the group) in rats in the model of multiple transient myocardial ischemia

Группа животных Group of animals	БЖА WVA	ЕЖЭ SVE	МЖЭ MVE	ЖТ VT	ЖФ VF
	Эпизоды ишемии Ischemia episodes				
Контроль, $n = 9$ Control, $n = 9$	22	22	33	11	11
Диборнол, $n = 9$ Dibornol, $n = 9$	22	44	11	11	11
	Периоды реперфузии Reperfusion periods				
Контроль, $n = 9$ Control, $n = 9$	11	0	11	0	77
Диборнол, $n = 9$ Dibornol, $n = 9$	22	44* $p = 0,041$	11	11	11* $p = 0,008$

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой. БЖА – без желудочковых аритмий, ЕЖЭ – единичные желудочковые экстрасистолы, МЖЭ – множественные желудочковые экстрасистолы, ЖТ – желудочковые тахикардии, ЖФ – желудочковые фибрилляции.

Note: * – the differences are statistically significant compared with the control group. WVA – without ventricular arrhythmias, SVE – single ventricular extrasystoles, MVE – multiple ventricular extrasystoles, VT – ventricular tachycardias, VF – ventricular fibrillations.

У крыс опытной группы в периоды ишемии нарушения ритма желудочков отмечены у семи животных, у двух аритмии не развились. Только единичные желудочковые экстрасистолы отмечены у четырех из девяти крыс, взятых в эксперимент. Множественные желудочковые экстрасистолы без тахиаритмий развились у одной крысы, в сочетании с эпизодами желудочковой тахикардии – у одной крысы, в сочетании с эпизодами фибрилляции – у одной крысы (см. табл. 2). Статистически значимых различий между контрольной и опытной группами в частоте возникновения ишемических нарушений ритма не обнаружено.

В контрольной группе во время всех реперфузионных периодов желудочковые аритмии наблюдались у восьми животных, у одного животного аритмии не развились. Множественные желудочковые экстрасистолы при реперфузии отмечены у одной крысы. У остальных семи животных реперфузии сопровождалось одновременным развитием множественных желудочковых

экстрасистол (более 100 экстрасистол на животное), множественных эпизодов желудочковой тахикардии и фибрилляции (в среднем 13 эпизодов тахикардии и 6 эпизодов фибрилляций на животное).

В опытной группе крыс в реперфузионных периодах аритмии развились у семи из девяти взятых в опыт животных. Только единичные желудочковые экстрасистолы отмечены у четырех крыс, множественные желудочковые экстрасистолы без тахикардии и фибрилляций – у одного животного. Желудочковая тахикардия (два эпизода) в сочетании с множественными (175) желудочковыми экстрасистолами была зарегистрирована у одной крысы. Желудочковые фибрилляции на фоне множественных экстрасистол отмечены у одного животного из группы: некупирующиеся фибрилляции привели к его гибели (см. табл. 2).

При сравнении развивающихся в реперфузионный период аритмий в контрольной и опытной группах был обнаружен отчетливый антиаритмический эффект

диборнола. Под влиянием профилактического курсового применения диборнола происходило статистически значимое уменьшение количества животных с фибрилляциями ($p = 0,008$) и статистически значимое увеличение количества животных с неотяжелыми нарушениями ритма сердца (единичными экстрасистолами), $p = 0,041$.

Обсуждение

При ишемии/реперфузии сердца источником и одновременно объектом повреждающего действия активных форм кислорода являются митохондрии. При развитии ишемии и дефицита кислорода происходит восстановление переносчиков электронов в дыхательной цепи митохондрий, которые при реперфузии и реоксигенации становятся донорами электронов и превращают молекулярный кислород в результате ступенчатого одноэлектронного восстановления в активные формы кислорода с последующими цепными реакциями свободнорадикального перекисного окисления [7]. При ишемии/реперфузии вследствие избытка свободных радикалов кислорода [8, 9] наблюдается повреждение сосудов микроциркуляторного русла сердца, что провоцирует возникновение феномена no-reflow [10, 11]. В свою очередь, уменьшение коронарного кровотока в период реперфузии вызывает появление аритмий и развитие постишемической сократительной дисфункции [12–14]. Реперфузионные нарушения сердечного ритма возникают в момент реоксигенации и обусловлены кальциевым и кислородным парадоксами, а также связаны с повышением тонуса симпатoadренальной системы, что способствует усилению эктопической активности и триггерного механизма возникновения желудочковых аритмий, а также провоцирует появление петли re-entry и, соответственно, желудочковой тахикардии и фибрилляции [15, 16].

Механизм противоишемического и антиаритмического эффектов диборнола может быть связан с его способностью оказывать прямой антиоксидантный эффект, особенно при развитии реперфузионного повреждения миокарда. Диборнол обладает прямым антирадикальным эффектом и способен нейтрализовать свободные радикалы путем донации протона, прерывая цепную реакцию липидной пероксидации [4, 5]. Известно, что ис-

пользование сквенджеров свободных радикалов приводит к быстрому восстановлению потенциала действия, что улучшает сократительную способность миокарда и уменьшает частоту развития аритмий [8, 17, 18]. Как высоколипофильное соединение диборнол способен включаться в мембраны клеток. Проявлению противоишемического и антиаритмического эффектов диборнола способствует выявленное при исследовании фармакокинетики препарата свойство накапливаться преимущественно в тканях сердца и мозга, защищая эти органы от ишемического и реперфузионного повреждений [19].

Другим аспектом противоишемического действия диборнола является его гемореологическая активность, в частности снижение агрегации эритроцитов и улучшение их деформируемости, а также антитромбоцитарные и антитромботические эффекты [5]. Эти эффекты диборнола способны предупреждать развитие нарушений микроциркуляции в зоне ишемии/реперфузии, а также реологическую окклюзию микрососудов и вероятность развития феномена no-reflow в период реперфузии.

Противоишемический и антиаритмические эффекты диборнола уменьшают вероятность развития тахикардий при реперфузионном синдроме миокарда и уменьшают гибель животных от некупируемой фибрилляции в условиях модели многократной транзиторной ишемии миокарда.

Заключение

Курсовое профилактическое применение диборнола при многократной ишемии/реперфузии миокарда оказывает отчетливый противоишемический эффект, предупреждая подъем сегмента ST на ЭКГ и способствуя быстрому восстановлению ЭКГ при реперфузии. Выявлен отчетливый антиаритмический эффект диборнола, проявляющийся после восстановления кровотока в реперфузионных периодах: статистически значимо уменьшается количество животных с опасными для жизни формами аритмии (желудочковыми фибрилляциями), увеличивается число животных с неотяжелыми нарушениями ритма сердца (единичными экстрасистолами). В периоды ишемии противоаритмический эффект диборнола не проявляется.

Литература

1. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень № 317, январь 2015 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.
2. Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Левзнер И.Б., Зорова Л.Д. и др. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии. *Анестезиология и реаниматология*. 2014;3:59–67.
3. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии. *Креативная кардиология*. 2007;1–2:75–101.
4. Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Природные и синтетические терпенофенолы. *Российский химический журнал*. 2004;48(3):21–37.
5. Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Иванов И.С., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. и др. Нейропротекторные эффекты и механизмы действия диборнола при ишемии головного мозга. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2009;11:12–17.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств; под ред. А.Н. Миронова. Часть I. М.: Гриф и К; 2012:944.
7. Wit A.L., Janse M.J. Reperfusion arrhythmias and sudden cardiac death: century of progress toward an understanding of the mechanisms. *Circulation Research*. 2001;89(9):741–743. DOI: 10.1161/hh2101.099661.
8. Aiello E., Jabr R., Cole W. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia. *Circulation Research*. 1995;77(1):153–162. DOI: 10.1161/01.RES.77.1.153.
9. Collard C.D., Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*. 2001;94(6):1133–1138. DOI: 10.1097/0000542-200106000-00030.
10. Bolli R., Triana J.F., Jeroudi M.O. Prolonged impairment of coronary vasodilatation after reversible ischemia. Evidence for microvascular “stunning”. *Circulation Research*. 1990;67(2):332–343. DOI: 10.1161/01.RES.67.2.332.

- Carden D.L., Grange D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J. Pathology*. 2000;19(3):255–266. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6.
- Ambrosio G., Chiariello M. Myocardial reperfusion injury: mechanisms and management – overview. *Am. J. Med.* 1991;91(3C):86–88. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90289-A.
- Ito H., Maruyama A., Iwakura K., Takiuchi S., Masuyama T., Hori M. et al. Clinical implications of the ‘no reflow’ phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93(2):223–228. DOI: 10.1161/01.CIR.93.2.223.
- Pabla R., Buda A.J., Flynn D.M., Blessé S.A., Shin A.M., Curtis M.J. et al. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion. *Circulation Research*. 1996;78:65–72. DOI: 10.1161/01.RES.78.1.65.
- Бобров В.А., Симорот В.Н. Реперфузионные аритмии: механизмы развития, пути коррекции. *Терапевтический архив*. 1993;65(9):56–62.
- Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Ещенко Е.В., Кравченко И.Н. Реперфузионное повреждение миокарда. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2013;1:15–22.
- Kumar D., Jugdutt B. Apoptosis and oxidants in the heart. *J. Lab. Clin. Med.* 2003;142(5):288–297. DOI: 10.1016/S0022-2143(03)00148-3.
- Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991;5(2):249–268. DOI: 10.1007/BF00054747.
- Смольякова В.И., Чернышева Г.А., Яновская Е.А., Гурто Р.В., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. и др. Распределение 4-метил-2,6-диизоборнилфенола в тканях и органах крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(9):28–31. DOI: 10.30906/0869-2092-2014-77-9-28-31.

References

- WHO. Cardiovascular disease. Newsletter No. 317, January 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (In Russ.).
- Grebenschikov O.A., Likhvantsev V.V., Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Pevzner I.B., Zorova L.D. et al. Molecular mechanisms of ischemic-reperfusion syndrome and its therapy. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2014;3:59–67 (In Russ.).
- Shlyakhto E.V., Nifontov E.M., Galagudza M.M. Limitation of ischemic and reperfusion myocardial damage by pre- and postconditioning: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy. *Creative Cardiology*. 2007;1–2:75–101 (In Russ.).
- Chukicheva I.Yu., Kuchin A.V. Natural and synthetic terpenophenols. *Russian Journal of General Chemistry*. 2004;48(3):21–37 (In Russ.).
- Plotnikov M.B., Chernysheva G.A., Smol'yakova V.I., Ivanov I.S., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu. et al. Neuroprotective effects and mechanisms of action of dibornol in cerebral ischemia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2009;11:12–17 (In Russ.).
- Guidelines for pre-clinical trials of drugs; edit. A.N. Mironov. Part 1. Moscow: Grif and K; 2012:944 (In Russ.).
- Wit A.L., Janse M.J. Reperfusion arrhythmias and sudden cardiac death: century of progress toward an understanding of the mechanisms. *Circulation Research*. 2001;89(9):741–743. DOI: 10.1161/hh2101.099661.
- Aielo E., Jabr R., Cole W. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia. *Circulation Research*. 1995;77(1):153–162. DOI: 10.1161/01.RES.77.1.153.
- Collard C.D., Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*. 2001;94(6):1133–1138. DOI: 10.1097/0000542-200106000-00030.
- Bolli R., Triana J.F., Jeroudi M.O. Prolonged impairment of coronary vasodilatation after reversible ischemia. Evidence for microvascular “stunning”. *Circulation Research*. 1990;67(2):332–343. DOI: 10.1161/01.RES.67.2.332.
- Carden D.L., Grange D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J. Pathology*. 2000;19(3):255–266. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6.
- Ambrosio G., Chiariello M. Myocardial reperfusion injury: mechanisms and management – overview. *Am. J. Med.* 1991;91(3C):86–88. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90289-A.
- Ito H., Maruyama A., Iwakura K., Takiuchi S., Masuyama T., Hori M. et al. Clinical implications of the ‘no reflow’ phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93(2):223–228. DOI: 10.1161/01.CIR.93.2.223.
- Pabla R., Buda A.J., Flynn D.M., Blessé S.A., Shin A.M., Curtis M.J. et al. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion. *Circulation Research*. 1996;78:65–72. DOI: 10.1161/01.RES.78.1.65.
- Bobrov V.A., Simorot V.N. Reperfusion arrhythmias: mechanisms of development, ways of correction. *Therapeutic Archive*. 1993;65(9):56–62 (In Russ.).
- Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Eshchenko Y.V., Kravchenko I.N. Reperfusion injury of the myocardium. *Kardiohirurgiya ta Intervenciyna Kardiologiya*. 2013;1:15–22 (In Ukr.).
- Kumar D., Jugdutt B. Apoptosis and oxidants in the heart. *J. Lab. Clin. Med.* 2003;142(5):288–297. DOI: 10.1016/S0022-2143(03)00148-3.
- Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991;5(2):249–268. DOI: 10.1007/BF00054747.
- Smol'yakova V.I., Chernysheva G.A., Yanovskaya E.A., Gurto R.V., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu. et al. Distribution of 4-methyl-2,6-diisobornylphenol in rat tissues and organs. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2014;77(9):28–31 (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2014-77-9-28-31.

Информация о вкладе авторов

Чернышева Г.А. – выполнение экспериментов, анализ и интерпретация данных.

Смольякова В.И. – выполнение экспериментов, анализ и интерпретация данных.

Плотникова Т.М. – разработка концепции и дизайна эксперимента.

Кучин А.В., Чукичева И.Ю. – разработка оригинальной молекулы и синтез вещества.

Плотников М.Б. – участие в подготовке рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Чернышева Галина Анатольевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, Научно-ис-

Information on author contributions

Chernysheva G.A. – experimentation, data analysis and interpretation. Smolyakova V.I. – experimentation, data analysis and interpretation. Plotnikova T.M. – development of the concept and design of the experiment.

Kuchin A.V. – original molecule development and substance synthesis. Chukicheva I.Yu. – original molecule development and substance synthesis.

Plotnikov M.B. – participation in the preparation of the manuscript, final approval of the manuscript for publication.

Information about the authors

Galina A. Chernysheva, Dr. Sci. (Med.), Leading Scientist, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk

следовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6438-5734.

E-mail: bona2711@mail.ru.

Смолякова Вера Ивановна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9501-4664.

E-mail: light061265@mail.ru.

Плотникова Татьяна Макаровна, д-р биол. наук, профессор кафедры фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4223-6639.

E-mail: plot160@mail.ru.

Кучин Александр Васильевич, д-р хим. наук, чл.-корр. РАН, Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4322-7961.

E-mail: kutchin-av@chemi.komisc.ru.

Чукичева Ирина Юрьевна, д-р хим. наук, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений, Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7346-0812.

E-mail: chukicheva-iy@chemi.komisc.ru.

Плотников Марк Борисович, д-р биол. наук, заведующий отделом фармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0548-6586.

E-mail: mbp2001@mail.ru.

 **Чернышева Галина Анатольевна**, e-mail: bona2711@mail.ru.

National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6438-5734.

E-mail: bona2711@mail.ru.

Vera I. Smolyakova, Ph.D., Scientist, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9501-4664.

E-mail: light061265@mail.ru.

Tatiana M. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-4223-6639.

E-mail: plot160@mail.ru.

Alexander V. Kutchin, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Organic Chemistry Laboratory, Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4322-7961.

E-mail: kutchin-av@chemi.komisc.ru.

Irina Yu. Chukicheva, Dr. Sci. (Chem.), Senior Scientist, Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7346-0812.

E-mail: chukicheva-iy@chemi.komisc.ru.

Mark B. Plotnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Pharmacology Department, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0548-6586.

E-mail: mbp2001@mail.ru.

 **Galina A. Chernysheva**, e-mail: bona2711@mail.ru.

Received January 31, 2019

Поступила 31.01.2019