

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК И ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ИНОТРОПНЫЕ РЕЗЕРВЫ СЕРДЦА АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ УВЕЛИЧЕНИЯ ПРЕДНАГРУЗКИ

¹Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Кустова М.В.¹, Перфилова В.Н.¹

Изучено влияние соединения РГПУ-238 (28,7 мг/кг) и соединения РГРУ-260 (25 мг/кг) и препарата сравнения милдроната (50 мг/кг) на состояние инотропных резервов сердца алкоголизованных животных в условиях увеличения преднагрузки». Выявлено, что исследуемые соединения ограничивают повреждающее действие этанола на инотропные резервы миокарда, способствуют восстановлению сократимости сердца.

Ключевые слова: острая алкогольная интоксикация, производные ГАМК, производные глутаминовой кислоты.

EFFECT OF GABA AND GLUTAMIC ACID DERIVATIVES ON THE INOTROPIC RESERVES OF THE HEART OF ALCOHOLIZED ANIMALS UNDER CONDITIONS OF INCREASED PRELOAD

¹Volgograd State Medical University, Volgograd

M.V. Kustova¹, V.N. Perfilova¹

The effect of compound RGPU-238 (28.7 mg/kg) and compound RGPU-260 (25 mg/kg) and the reference drug mildronate (50 mg/kg) on the state of inotropic reserves of the heart of alcoholized animals under conditions of increased preload was studied. It was found that the study compounds limit the damaging effect of ethanol on myocardial inotropic reserves and contribute to the restoration of cardiac contractility.

Keywords: acute alcohol intoxication, GABA derivatives, glutamic acid derivatives.

Острая алкогольная интоксикация (ОАИ) приводит к снижению ударного объема, ухудшению сократительной функции сердца, нарушениям нормального сердечного ритма и, в некоторых случаях, синдрому «праздничного сердца», фибрилляции предсердий, гибели. Известно, что при остром употреблении алкоголя даже при низких концентрациях его в крови, наблюдается снижение вариабельности систолического давления и ЧСС в ответ на раздражители, что указывает на ухудшение адаптивной модуляции сердечно-сосудистой системы [1]. Усиление процессов перекисного окисления липидов, развитие митохондриальной дисфункции, нарушение синтеза оксида азота в сосудах и ухудшение микроциркуляции наряду с увеличением симпатического влияния ЦНС играют важную роль в снижении сократимости миокарда. В этой связи, поиск средств для фармакологической коррекции кардиотоксического действия этанола не теряет своей актуальности. Известно, что производные глутаминовой кислоты и ГАМК обладают симпатингибирующими, антиоксидантными и антигипоксантами свойствами.

Цель работы заключалась в изучении влияния соединения РГПУ-238 (производное глутаминовой кислоты) и соединения РГРУ-260

(производное ГАМК) на инотропные резервы сердца при острой алкогольной интоксикации.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на крысах-самках массой 330-360 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария согласно правилам [2,3,4], со свободным доступом к воде и пище, с 12-часовым световым днем.

Были сформированы следующие группы: 1- интактные животные, 2 – негативный контроль (n=8), которым моделировали ОАИ; 3,4,5 – опытные группы, получавшие соединение РГПУ-238 в дозе 28,7 мг/кг, соединение РГРУ-260 в дозе 25 мг/кг и милдронат в дозе 50 мг/кг соответственно (n=8 в каждой группе).

Острую алкогольную интоксикацию моделировали путем введения 32% раствора этанола внутривенно с помощью зонда из расчета 4 г/кг массы крысы. Исследуемые соединения вводили внутривенно за 10 минут до моделирования ОАИ. В качестве растворителя использовали физ. раствор.

Сократительную функцию сердца изучали спустя 10 часов после внутривенного введения этанола с использованием нагрузочного теста – увеличение преднагрузки, которая достигалась введением физраствора внутривенно

болюсно (0,3 мл/100 г массы животного). Крыс наркотизировали (хлоралгидрат 350 мг/кг), осуществляли оперативную подготовку как описано в [5]. При помощи датчика давления (Biopac systems, США) регистрировали показатели: скорость сокращения миокарда ($+dP/dt_{max}$ мм рт.ст./сек), скорость расслабления миокарда ($-dP/dt_{max}$ мм рт.ст./сек), левожелудочковое давление (ЛЖД) (мм рт.ст.) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) (уд/мин) [6].

Статистическую обработку осуществляли в программе GraphPad Prism 9 с использованием критерия Тьюки.

Результаты

Прирост скорости сокращения миокарда в ответ на увеличение преднагрузки у интактных животных составил 15,3% по отношению к исходным значениям, в то время как у алкоголизованных крыс контрольной группы равнялся 3,8%, что было в 4 раза меньше ($p < 0,0001$). У самок опытных групп, получавших перед моделированием ОАИ соединения РГПУ-238, РГПУ-260 и милдронат, прирост $+dP/dt$ в ответ на введение дополнительного объема составил 15,7%, 20,7% и 14,9% относительно исходных данных, что в 4,1 ($p < 0,0001$), 5,5 ($p < 0,0001$) и 3,9 ($p < 0,0001$) раза соответственно (рис.1) меньше в сравнении с животными контрольной группы.

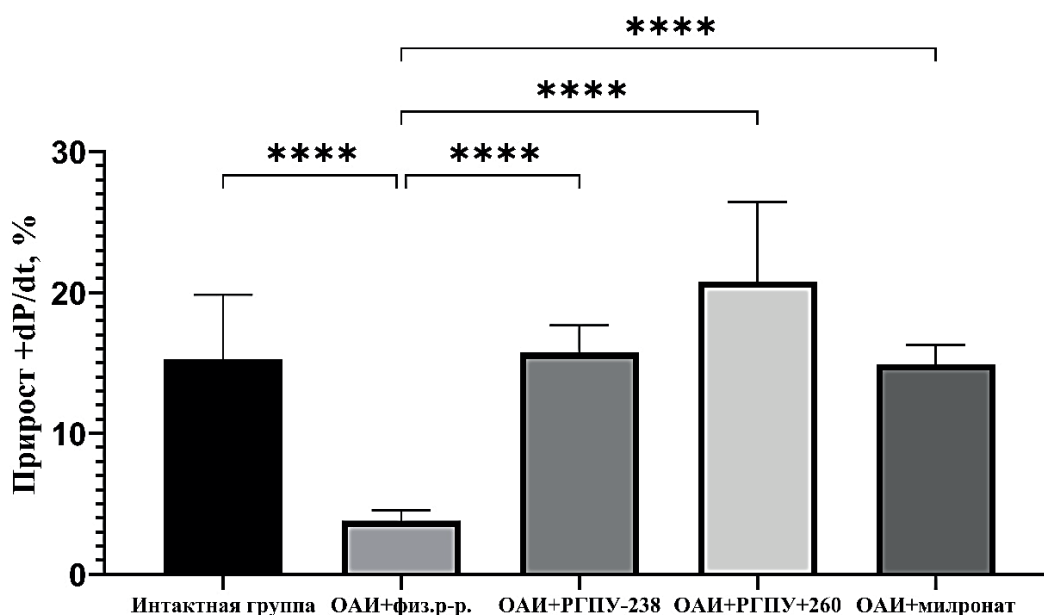


Рисунок 1 - Влияние соединения РГПУ-238, соединения РГПУ-260 и милдроната на прирост скорости сокращения миокарда у алкоголизованных животных

Примечание: Изменения статистически значимы по сравнению с соответствующими группами: **** $p < 0,0001$, критерий Тьюки

Прирост скорости расслабления миокарда у интактных самок относительно исходных значений составил 22,6%, у алкоголизованных -10,4%, т.е. в 2,2 раза ($p < 0,0005$) ниже.

Прирост $-dP/dt$ у самок, получавших соединения РГПУ-238, составил 49,5%, соединения РГПУ-260 -30,2%, милдронат-23,6% по отношению к исходным данным, что было выше в 4,8 ($p < 0,0001$), в 2,9 раза ($p < 0,0001$) и в 2,3 раза ($p < 0,0001$) по сравнению с алкоголизованными самками контрольной группы (рис.2).

Прирост левожелудочкового давления у интактных животных равнялся 18,9% относительно исходных значений, в то время как у алкоголизованных животных он был ниже в 1,8 раза ($p < 0,0001$) и соответствовал 10,7%. Исследуемые соединения способствовали увеличению прироста ЛЖД при осуществлении нагрузки объемом: соединение РГПУ-238 – в 1,7 раза

($p < 0,0001$), соединение РГПУ-260 – в 1,3 раза ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой. Относительно исходных значений прирост составил 18,0 и 14,5%. Препарат сравнения милдронат существенно не повышал прирост этого показателя у животных при ОАИ (рис.3).

Заключение

Острая алкогольная интоксикация вызывает существенное ухудшение сократительной функции сердца, что было выявлено при увеличении преднагрузки. Исследуемые соединения-производные глутаминовой кислоты и ГАМК ограничивают повреждающее действие этанола на инотропные резервы миокарда, способствуют восстановлению сократимости сердца.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

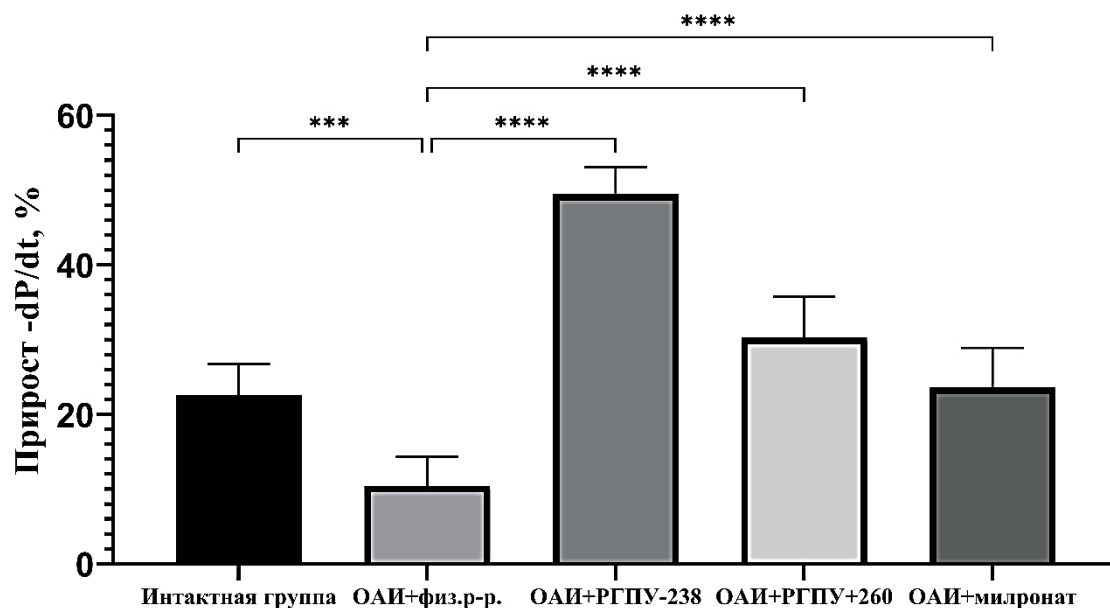


Рисунок 2 - Влияние соединения РГПУ-238, соединения РГПУ-260 и милдроната на прирост скорости расслабления миокарда у алкоголизованных животных

Примечание: Изменения статистически значимы по сравнению с соответствующими группами: **** $p < 0,0001$, *** $p < 0,0005$, критерий Тьюки.

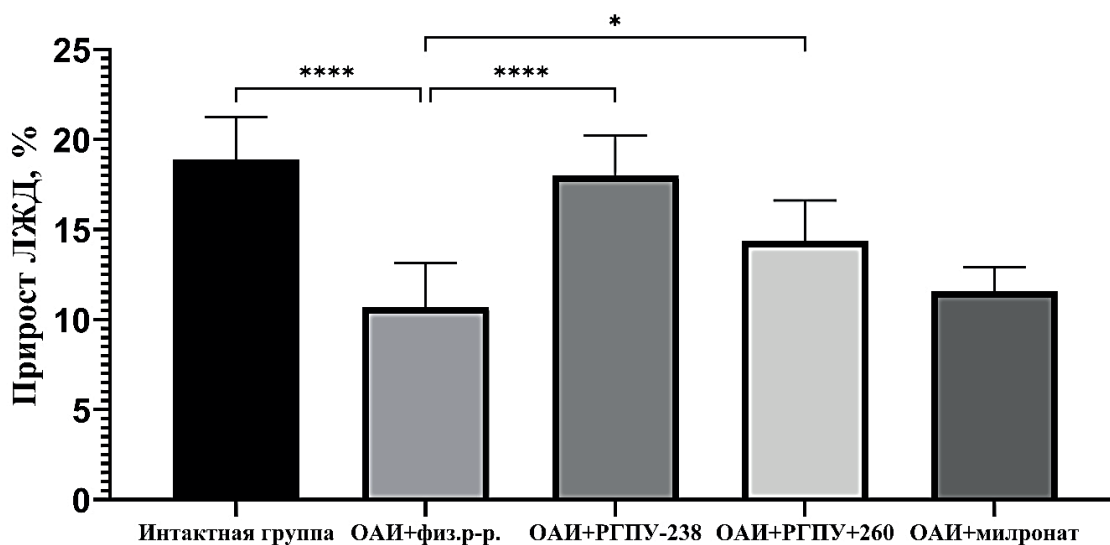


Рисунок 3 - Влияние соединения РГПУ-238, соединения РГПУ-260 и милдроната на прирост левожелудочкового давления у алкоголизованных животных

Примечание: Изменения статистически значимы по сравнению с соответствующими группами: **** $p < 0,0001$, * $p < 0,05$, критерий Тьюки.

Список литературы:

1. Buckman, J.F., Eddie, D., Vaschillo, E.G., Vaschillo, B., Garcia, A., Bates, M.E. Immediate and Complex Cardiovascular Adaptation to an Acute Alcohol Dose. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2015; 39(12):2334–2344.
2. ГОСТ Р 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. - М.: Стандартинформ, 2015. 16 с.

3. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *Cets [Internet]*. 1991;(170): 123
4. European Union. 2010. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union L276/33*.
5. Кустова, М.В., Перфилова, В.Н., Прокофьев, И.И., & Тюренков, И.Н. Влияние ново-

го производного ГАМК-соединения РГПУ-260 на функциональные резервы сердца крыс, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 170(11):590-596.

6. Тюренков, И.Н., Перфилова, В.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению кардиотонической активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. 2012:375-384.

References

1. Buckman, J.F., Eddie, D., Vaschillo, E.G., Vaschillo, B., Garcia, A., Bates, M.E. Immediate and Complex Cardiovascular Adaptation to an Acute Alcohol Dose. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2015; 39(12):2334–2344.

2. GOST P 33044-2014. Principles of good laboratory practice. - Moscow: Standartinform, 2015. 16 p. (In Russ.)

3. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *Cets [Internet]*. 1991;(170):123

4. European Union. 2010. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union L276/33*.

5. Kustova, M.V., Perfilova, V.N., Prokofiev, I.I., & Tyurenkov, I.N. The effect of a new derivative of GABAergic compound RGPU-260 on functional reserves of the heart of rats subjected to chronic alcohol intoxication. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020; 170(11):590-596. (In Russ.)

6. Tyurenkov, I.N., Perfilova, V.N. Methodological guidelines for the preclinical study of the cardiotonic activity of drugs. *Guidelines for preclinical studies of drugs*. 2012:375-384. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Кустова Маргарита Валерьевна, ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград. 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

Тел.: +7 (904)400-76-15

E-mail: kustova13@gmail.com

Информация об авторах

Перфилова Валентина Николаевна, д.б.н., профессор, профессор кафедры фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград.

E-mail: fibfuv@mail.ru

Contact information

Author responsible for correspondence: Kustova Margarita Valeryevna, Assistant of the Department of Theoretical Biochemistry with a Course of Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd.

400131, Russia, Volgograd, 1 Ploschad' Pashykh Bortsov, Volgograd.

Тел.: +7 (904)400-76-15

E-mail: kustova13@gmail.com

Authors' information

Perfilova Valentina Nikolaevna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacy of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education of Volgograd State Medical University, Volgograd 400131, Volgograd, 1 Ploschad Pashykh Bortsov

E-mail: fibfuv@mail.ru

Поступила в редакцию 30.10.2021

Принята к публикации 18.11.2021

Для цитирования: Кустова М.В., Перфилова В.Н. Влияние производных ГАМК и глутаминовой кислоты на инотропные резервы сердца алкоголизованных животных в условиях увеличения преднагрузки. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;4(24): 116-119.

Citation: M.V. Kustova, V.N. Perfilova. Effect of GABA and glutamic acid derivatives on the inotropic reserves of the heart of alcoholized animals under conditions of increased preload. *Bulletin of Medical Science*. 2021;4(24): 116-119. (In Russ.)