

М. В. Филимонова¹, Т. П. Трофимова², Г. С. Борисова², А. А. Мандругин²

АНТИГИПОТЕНЗИВНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АЦЕТИЛАМИНО-5,6-ДИГИДРО-4H-1,3-ТИАЗИНА НА МОДЕЛИ ЭНДОТОКСИНОВОГО ШОКА У КРЫС

¹ ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Обнинск, Калужская обл., Россия;

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия

На модели эндотоксического шока у крыс показана высокая антигипотоническая активность нового ингибитора NOS гидробромида 2-ацетиламино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазина.

Ключевые слова: эндотоксический шок, антигипотоническая активность, ингибиторы NO-синтаз.

Повышение эффективности лечения шоковых состояний по-прежнему остаётся актуальной задачей медицины. Так, по данным медицинской статистики США, количество несчастных случаев, сопровождающихся возникновением состояния септического шока, составляет 750 тыс. случаев в год, а летальность этих состояний достигает 215 тыс. случаев за этот период (28,6 %) [1].

При шоке расстройства гемодинамики сопровождаются глубокой гипотонией, являющейся причиной развития гипоперфузии и гипоксии жизненно важных органов. В случае несвоевременной или неадекватной терапии длительная гипоперфузия и гипотония наряду с другими патологическими факторами приводят к развитию грозного осложнения — синдрома полиорганной дисфункции, который и определяет высокую летальность шоковых состояний [2].

Борьба с гипотонией и гипоперфузией является одним из главных направлений терапии шока. С этой целью при большинстве видов шока в первую очередь назначается трансфузионная терапия кровью и плазмозамещающими растворами для повышения эффективного объёма циркулирующей крови. Наряду с трансфузионной терапией, особенно при вазодилатационных видах шока (септический, анафилактический, нейрогенный, травматический шок) и на поздних стадиях шока любой этиологии, важное значение имеют вазопрессорные лекарственные средства.

В настоящее время в терапии шоковых состояний в качестве вазопрессоров применяются α -адренормиметики (фенилэфрин, норэпинефрин, допамин, эпинефрин и др.) и полипептидные препараты, воздействующие на V_1 -рецепторы гладких мышц сосудов (вазопрессин, октапрессин, ангиотензинамид и др.).

Основным недостатком препаратов пептидной природы и большинства адренормиметиков является короткая продолжительность их действия. Так вазоконстрикторное действие чистого агониста α -адренорецепторов фенилэфрина после внутривенного введения 0,5 мл 1 % раствора длится лишь около 20 мин [3]. Кроме того, воздействуя в той или иной степени на

β -адренорецепторы, адренормиметики увеличивают потребность тканей в кислороде, вызывают вторичную гипотензию, метаболический ацидоз, тахикардию, аритмии, возбуждение ЦНС.

При септическом и анафилактическом шоке, а также на поздних фазах развития шока любой этиологии нередко, особенно при значительном ацидозе, вазодилатация становится резистентной к действию стандартных вазопрессоров. По мнению ряда авторов [2, 4, 5] это явление связано с резко повышенной продукцией эндогенного оксида азота (NO), вызывающей гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток сосудов. Эти механизмы в состоянии вызывать вазоплегию и подавлять действие вазопрессоров, таких как норэпинефрин и ангиотензин II, несмотря на усиленное эндогенное высвобождение и высокие концентрации в крови больных этих субстанций.

Альтернативой вышеуказанным вазопрессорным средствам при лечении шока могут быть препараты на основе ингибиторов синтеза биогенного NO. Они не нарушают кислотно-щелочного баланса и не вызывают вторичной гипотензии [6], а также проявляют анальгезирующую активность [7].

В работах авторов данной статьи по поиску ингибиторов NO-синтаз (NOS) показано, что некоторые производные изотиомочевины, тиазолина и тиазина обладают достаточно высокой NOS-ингибирующей активностью и оказывают вазопрессорное действие на экспериментальных моделях эндотоксического шока, однако недостатком этих соединений являлась высокая токсичность и низкая продолжительность гипертензивного действия [8 – 10]. В последующих работах при изучении фармакологических свойств производных известного NOS-ингибитора 2-амино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазина (I) [9, 11] было синтезировано его производное гидробромид 2-ацетиламино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин (II). Это соединение имеет низкую токсичность (50 – 191 мг/кг) и в 3 – 4 раза более высокую NOS-ингибирующую активность (IC_{50} – 1 мкмоль/кг) в сравнении с I [10, 12].

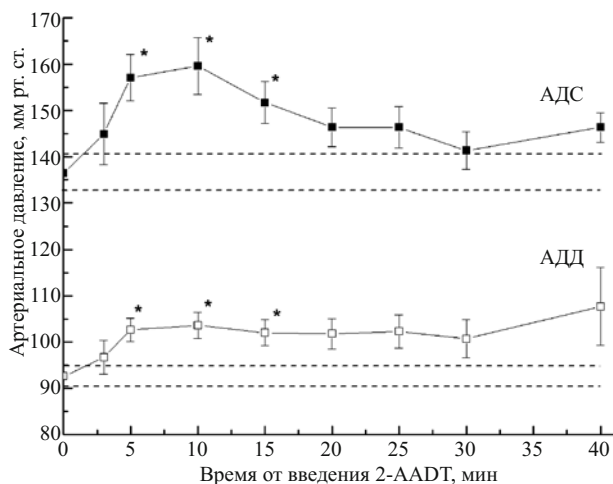


Рис. 1. Влияние гидробромида 2-ацетиламино-5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазина (II) в дозе 1 мг/кг на динамику артериального давления у интактных животных. * $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями АД.

Данная работа посвящена изучению вазопрессорных свойств II на экспериментальной модели эндотоксического шока.

Синтез 2-ацетиламино-5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазина описан авторами в статье [10].

Экспериментальная часть

Исследования выполнены на наркотизированных (нембутал 55 мг/кг) крысах Вистар массой 200–300 г. Влияние соединения II на артериальное давление изучено как на интактных животных, так и на фоне глубокой гипотонии, обусловленной эндотоксическим шоком. Во время опыта с помощью полиграфа (Nihon Kohden) и кардиографа (Nihon Kohden) регистрировали показатели артериального давления, систолического и диастолического (АДС и АДД), в устье левой сонной артерии, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхательных движений (ЧДД).

Для получения устойчивой гипотонии использовали известную модель эндотоксического шока, вызванного LPS (бактериальный эндотоксин *E. Coli*, "Sigma"). После записи фоновых показателей крысам в яремную вену медленно в течение 2–3 мин вводили раствор LPS (18 мг/кг). Наблюдение за животными продолжали 20–30 мин, до устойчивого и выраженного снижения давления. После развития гипотонии внутривенно вводили II в дозах 1 или 5 мг/кг и продолжали регистрировать исследуемые параметры и общее состояние.

В экспериментальных группах было по 5–7 животных.

Результаты исследований обрабатывали, используя критерий Ван дер Вардена (программный пакет Statistica 6).

Результаты и их обсуждение

Введение II интактным (не получавшим LPS) наркотизированным крысам в дозе 1 мг/кг не вызывает у

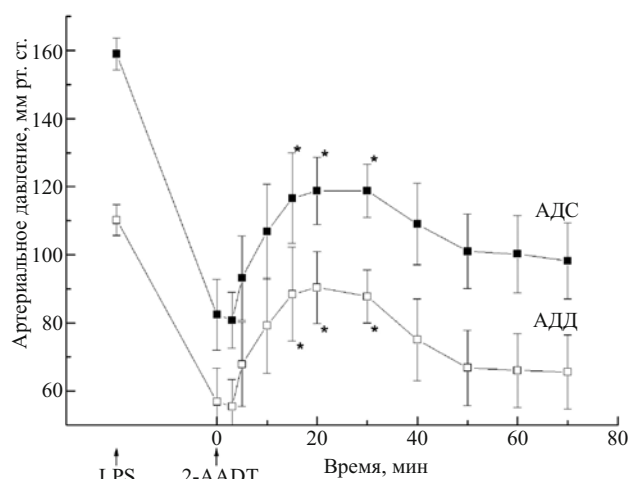


Рис. 2. Влияние гидробромида 2-ацетиламино-5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазина (II) в дозе 1 мг/кг на динамику артериального давления у животных в состоянии эндотоксического шока. * $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями АД.

них никаких видимых изменений со стороны ЧСС и ЧДД на протяжении всего периода наблюдения. Вместе с тем уже со 2–3 мин после инъекции II у всех животных наблюдается подъём АД (рис. 1). Эффект достигает максимума на 5–10 мин наблюдения и составляет 110–117 % от исходных значений. К 20 мин АДС возвращается к исходному уровню. Повышенные значения АДД сохраняются 25–30 мин (у 1 животного повышенное АДД наблюдается более 40 мин).

Введение экспериментальным животным LPS в дозе 18 мг/кг сопровождается быстрым развитием картины тяжёлого эндотоксического шока (рис. 2) — падение АДС и АДД до 50–55 % от исходного уровня. В первые минуты после введения LPS отмечается кратковременное умеренное снижение ЧСС на 5–10 %.

Введение II в дозе 1 мг/кг в условиях столь глубокого шока сопровождается ростом АД уже с 4–5 мин после инъекции (рис. 2). И хотя весь период наблюдения АД у экспериментальных животных остается достоверно ниже исходного уровня, уже к 15 мин параметры АД повышаются на 40 % (АДС) и на 55 % (АДД). Максимальный подъём АД достигает 70–80 % от исходных показателей, оставаясь на этом уровне около 20 мин. Затем у части крыс АД плавно снижается, а у 2 животных эффект длится более 2 ч.

Введение II в дозе 5 мг/кг в состоянии эндотоксического шока также без значимых изменений ЧСС и ЧДД вызывает активный подъём АД уже с 3 мин после инъекции (рис. 3). С 3–5 мин от введения II в этой дозе АД уже статистически не отличается от исходного уровня (до введения LPS). Максимальный подъём АД развивается к 15–20 мин действия II и составляет 85–95 % от исходного, то есть практически нивелировал гипотензивный эффект LPS. Даже после 60 мин наблюдения у 2 животных из 6 показатели АДС и АДД составляют 90–100 % от исходных значений. У остальных животных после 40–50 мин действия II АДС плавно снижается до уровня 75–85 % от исходного.

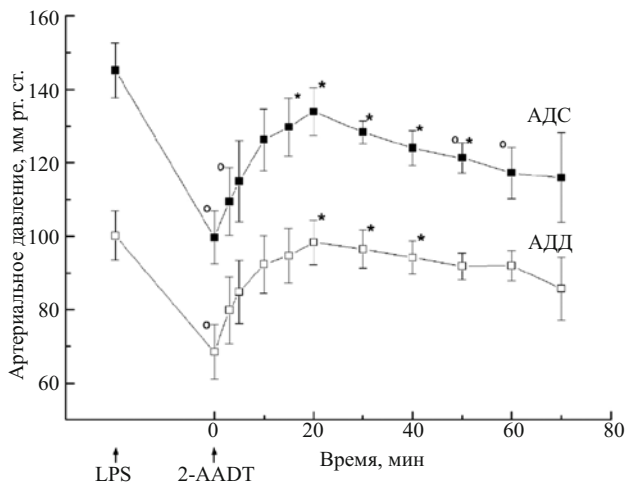


Рис. 3. Влияние гидробромида 2-ацетиламино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазина (II) в дозе 5 мг/кг на динамику артериального давления у животных в состоянии эндотоксического шока. * $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями АД.

АДТ при этом до конца наблюдения статистически не отличается от исходных значений, что косвенно отражает выраженный и длительный вазопрессорный эффект II в данной дозе.

Полученные данные позволили нам рассматривать новый высокоэффективный ингибитор NOS II как перспективное химическое соединение для создания лекарственных средств для коррекции острых и хронических гипотензивных, в том числе шоковых, состояний и послужили основанием для оформления патента

на II для использования его в качестве потенциального антигипотензивного средства [10].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 08-03-00929, 05-03-08140 офи-а).

ЛИТЕРАТУРА

1. S. S. Awad and S. C. Gale, *Mastery of Surgery*, Fischer J. E. Lippincott, Williams-Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London (2007), 1, pp. 110 – 125.
2. В. Е. Волков, С. В. Волков, *Шок. Сепсис. Полиорганная дисфункция*, ПБОЮЛ Наумов Л. А., Чебоксары (2009), сс. 348.
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, Новая волна, Москва (2000), с. 233.
4. P. Vallance and S. Moncada, *J. Royal Col. Physicians (London)*, **28**, № 3, 209 – 219 (1994).
5. A. Cauwels, *Kidney Int.*, **72**(5), 557 – 565 (2007).
6. N. S. Shah, T. R. Billiar, *Environ. Health Perspect.*, **106**(5), 1139 – 1143 (1998).
7. J. De Alba, and N. M. Clayton, and S. D. Collins, *Pain.*, **120**(1 – 2), 170 – 181 (2006).
8. С. Я. Проскуряков, Н. Г. Кучеренко, М. В. Филимонова и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **134**(10), 393 – 396 (2002).
9. С. Я. Проскуряков, М. В. Филимонова, Ю. Г. Верховский и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **138**(10), 446 – 449 (2004).
10. А. А. Мандругин, С. Я. Проскуряков, Т. П. Трофимова и др., Патент РФ RU2338538 (2008).
11. В. Г. Граник, Н. Б. Григорьев, *Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств*, Вузовская книга, Москва (2004), сс. 360.
12. Т. П. Трофимова, О. Н. Зефирова, А. А. Мандругин и др., *Вестн. Моск. ун-та, Сер. 2, Химия*, **49**(5), 328 – 331 (2008).

Поступила 16.05.11

ANTIHYPERTENSIVE ACTIVITY OF 2-ACETYLAMINO-5,6-DIHYDRO-4H-1,3-THIAZINE

M. V. Filimonova¹, T. P. Trofimova², G. S. Borisova², and A. A. Mandrugina²

¹ Medical Radiology Research Center, Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga oblast, 249036, Russia

² Department of Chemistry, Moscow State University, Moscow, 119991, Russia

High antihypotonic activity of a new NO synthase inhibitor, hydrobromide 2-acetyl-amino-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazine (2-AADT), has been demonstrated on a model of endotoxic shock in rats.

Key words: endotoxic shock, antihypotonic activity, NO-synthase inhibitors