

О. В. Джигалюк<sup>1</sup>, Г. І. Степанюк<sup>1</sup>, Н. В. Заїчко<sup>1</sup>, С. І. Коваленко<sup>2</sup>, К. П. Шабельник<sup>2</sup>  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М. І. ПИРОГОВА<sup>1</sup>  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ<sup>2</sup>

## ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ 4-[4-ОКСО-4Н-ХІНАЗОЛІН-3-ІЛ] БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ (ПК-66) НА ПЕРЕБІГ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ В ЩУРІВ ЗА ДАНИМИ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Згідно з даними літератури, провідною причиною смертності населення України є серцево-судинні захворювання, поширеність яких за останні 25 років зросла втричі й на сьогодні становить 801,6 на 100 тис. населення. Це зумовлює необхідність пошуку нових хімічних сполук, придатних для створення кардіопротекторів із кращим профілем безпечності та вищим ступенем ефективності.

Метою дослідження було охарактеризувати вплив 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (сполуки ПК-66) порівняно з кордароном на процеси вільнорадикального окиснення, ендотеліальне продукування нітроген монооксиду та активність маркерних ензимів цитолізу кардіоміоцитів при адреналіновій міокардіодистрофії (АМД) у щурів.

Дослідження проведено на 28 нелінійних щурах обох статей масою 165–220 г, поділених на чотири групи: 1-ша (n=7) – інтактні щури; 2-га (n=7) – щури з АМД без лікування (контроль); 3-тя (n=7) – щури з АМД, ліковані сполукою ПК-66 (10 мг/кг, внутрішньочеревно); 4-та (n=7) – щури з АМД, ліковані кордароном (10 мг/кг, внутрішньочеревно).

Проведене дослідження показало, що розвиток експериментальної АМД у щурів характеризувався посиленням процесів вільнорадикального окиснення, виснаженням системи антиоксидантного захисту (зі зниженням вмісту GSH, активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази), пригніченням ендотеліального продукування NO. Найбільш виражені метаболічні порушення реєстрували в гострий період АМД (станом на 2 добу). Застосування 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (сполуки ПК-66, 10 мг/кг, внутрішньочеревно) забезпечувало виражений кардіопротекторний ефект, який зіставлявся з таким у кордарону (10 мг/кг, внутрішньочеревно), на різних етапах формування АМД.

Механізми кардіопротекторної дії 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти можуть реалізуватись через стабілізацію клітинних та субклітинних мембран (про що свідчать динаміка маркерних ензимів цитолізу кардіоміоцитів у сироватці крові й зменшення вмісту ТБК-активних продуктів у міокарді), підвищення ефективності антиоксидантної системи та корекцію клітинного редокс-буфера (на що вказують збільшення пулу відновленого глутатіону, зростання активності глутатіонпероксидази і супероксиддисмутази), протиішемічну дію, асоційовану з модуляцією активності ендотеліальної NO-синтази в серцевому м'язі.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** адреналінова міокардіодистрофія, кордарон, 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота, кардіопротекторна дія.

ВСТУП. Згідно з даними літератури [1], провідною причиною смертності населення України є серцево-судинні захворювання, поширеність яких за останні 25 років зросла втричі й на сьогодні становить 801,6 на 100 тис. населення. Варто зазначити, що у структурі поширеності захворювань за класами хвороб серед населення України у 2015 р. перше місце посіли хвороби системи кровообігу (31,0 %), найбільша питома вага серед яких припадає на ішемічну хворобу серця [1, 3].

© О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, Н. В. Заїчко, С. І. Коваленко, К. П. Шабельник, 2016.

Зміни метаболізму кардіоміоцитів при ішемії можна розглядати як точку прикладення медикаментозної дії фармакологічних препаратів, здатних безпосередньо впливати на клітинний метаболізм. Ефект прямих кардіопротекторів опосередкований як місцевою (стабілізація мембран, оптимізація обміну речовин безпосередньо в кардіоміоцитах, судинорозширювальний ефект), так і центральною дією (регуляція судинного тонуусу через центральну нервову систему). Загалом цитопротекція за рахунок дії на процеси утворення, транспорту й утилізації енергії має на меті запобігання загибелі, руйна-

ції структури і порушенню функції кардіоміоцитів за умов ішемії та реперфузії [2, 4].

На сьогодні з метою міокардіопротекції успішно застосовують широкий перелік лікарських засобів, зокрема нітрати, кверцетин, тіотриазолін, L-аргініну моногідрат, церулоплазмін, магнію глюконат, таурин, мельдоній, натрію аденозинтрифосфат, левокарнітин (L-карнітин), триметилгідразинію пропіонат, триметазидину гідрохлорид, ранолазин, нікорандил та ін. Проте жоден з них не здатен повною мірою задовольнити потреби клініцистів як через недостатню ефективність, так і через наявність низки побічних ефектів [1–3].

Усе це зумовлює необхідність пошуку нових хімічних сполук, придатних для створення кардіопротекторів із кращим профілем безпечності та вищим ступенем ефективності [1].

У цьому аспекті нашу увагу привернули синтезовані під керівництвом проф. С. І. Коваленко на кафедрі біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету нові похідні 4-оксо(аміно-) хіназоліну, яким, за даними літератури, притаманні низька токсичність і політропні фармакологічні властивості (актопротекторна, протигіпоксична, протиішемічна, стреспротекторна та ін.), які найбільшою мірою проявляє 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота, структуру якої наведено на рисунку [6].

Наявність у ПК-66 вказаних фармакологічних властивостей дає можливість сподіватись на її захисну дію на ішемізоване серце за умов експериментальної адреналінової міокардіодистрофії (АМД), що і стало підставою для проведення даного дослідження.

Метою дослідження було охарактеризувати вплив 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (ПК-66) порівняно з кордароном на процеси вільнорадикального окиснення, ендотеліальне продукування нітроген монооксиду та активність маркерних ферментів цитолізу кардіоміоцитів при АМД у щурів.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження проведено на 28 нелінійних щурах обох статей масою 165–220 г, поділених на чотири групи: 1-ша (n=7) – інтактні щури; 2-га (n=7) – щури з

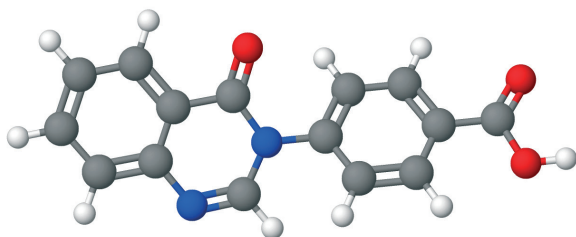


Рис. 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойна кислота (сполука ПК-66).

АМД без лікування (контроль); 3-тя (n=7) – щури з АМД, ліковані сполукою ПК-66 (10 мг/кг, внутрішньочеревно); 4-та (n=7) – щури з АМД, ліковані кордароном (10 мг/кг, внутрішньочеревно).

Усі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами проведено в атестованій Головною організацією метрологічної служби Міністерства охорони здоров'я України лабораторії кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (ВНМУ ім. М. І. Пирогова; свідоцтво про атестацію від 05.03.2013 р. № 023/13), біохімічні дослідження виконано в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова, атестованій Головною організацією метрологічної служби МОЗ України (свідоцтво про переатестацію від 02.03.2015 р. № 049/15), з урахуванням вимог належної лабораторної практики GLP (Good Laboratory Practice) і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 “Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів” та Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”.

АМД моделювали за методикою О. О. Маркової (1998) шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 0,18 % розчину адреналіну тартрату (ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця”, м. Київ) в дозі 1 мг/кг маси тіла [5]. Як референс-препарат обрано кордарон (10 мг/кг, внутрішньом'язово), який широко використовують для лікування ішемічної хвороби серця [3].

Дози кордарону (10 мг/кг, ТОВ “Санофі-Авентіс Україна”, м. Київ) та сполуки ПК-66 (10 мг/кг) запозичено з літератури [7]. Тварини контрольної групи отримували еквіоб'ємну кількість 0,9 % розчину натрію хлориду (NaCl, 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 доби експерименту за динамікою показників в ушкодженному серцевому м'язі прооксидантного та антиоксидантного гомеостазу, маркерів ішемічного ушкодження кардіоміоцитів – аспартатамінотрансферази (АсАТ) і креатинфосфокінази (КФК) та NO-синтази. Видалене з грудної порожнини тварин

серце відмивали від крові охолодженням 1,15 % ізотонічним розчином калію хлориду та висушували фільтрувальним папером. Вміст ТБК-активних продуктів у тканинах серця визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [8]. Вміст відновленого глутатіону (GSH) у депротейнізованому трихлороцтовому екстракті тканин серця визначали за реакцією з 5,5'-дитіобіс(2-нітробензоатом) [9].

Для інших біохімічних досліджень тканини серця гомогенізували при 3000 об./хв (тефлон-скло) в середовищі 1,15 % розчину калію хлориду у співвідношенні 1:10 (маса/об'єм) при температурі 4–6 °С. Гомогенат центрифугували 30 хв при 600 g, відбирали аліквоти пост'ядерного супернатанту в мікропробірки Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при температурі -20 °С. Активність супероксиддисмутази (СОД; КФ 1.15.1.1) оцінювали за відсотком гальмування окиснення кверцетину [10]. Активність глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) визначали спектрофотометричним методом за накопиченням окисненого глутатіону [11]. Активність NO-синтази (КФ 1.14.13.39) встановлювали за кількістю утвореного нітрит-аніона ( $\text{NO}_2^-$ ) після інкубації пост'ядерного супернатанту гомогенату міокарда протягом 60 хв у середовищі, 1 мл якого містив 50 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ -NaOH-буфера (рН 7,0), 1 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 2 мМ  $\text{CaCl}_2$ , 1 мМ НАДФН, 2,2 мМ L-аргініну [12].

Активність аспартатамінотрансферази (КФ 2.6.1.1) в сироватці крові визначали методом Райтмана–Френкеля за утворенням гідразонів піровиноградної кислоти в лужному середовищі за набором “АСТ” (Філісіт-Діагностика, Україна). Активність креатинфосфокінази (КФ 2.7.3.2) в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за швидкістю утворення НАДФН за набором “Креатинкіназа-кін.” (СпайнЛаб, Україна).

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 вище 95 % ( $p < 0,05$ ) [13].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Проведене дослідження показало, що за умов АМД у міокарді мають місце ознаки оксидативного стресу. На це вказувало як зростання вмісту ТБК-активних продуктів, так і пригнічення системи антиоксидантного захисту в обидва терміни дослідження. Так, станом на 2 і 8 доби експерименту в щурів контрольної групи суттєво зменшувався вміст GSH: він був вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчим, відповідно, на 59,4 та 45,5 %, ніж в інтактних тварин (табл. 1). З літературних джерел [14, 15] відомо, що важливу роль у регуляції процесів вільнорадикального окиснення та тіол-дисульфідного обміну відіграє система глутатіону. Відновлений глутатіон не лише виступає кофактором у глутатіонпероксидазній реакції і перешкоджає накопиченню  $\text{H}_2\text{O}_2$  в клітинах, а й регулює функціональний стан редокс-чутливих ензимів та протеїнів: відновлює дисульфідні зв'язки, підтримує тіолові групи у відновленому стані, вступає в реакції S-глутатіонування з утворенням змішаних дисульфідів. Тому порушення в системі глутатіону є вагомою ланкою патогенезу ураження міокарда за умов гіпоксії та ішемії.

Введення кордарону ефективно стримувало формування дефіциту GSH у міокарді: на 2 та 8 доби в групі щурів “АМД+кордарон” рівень цього трипептиду був вірогідно вищим, відповідно, на 64,3 та 50,8 %, ніж у групі контролю. Сполука

Таблиця 1 – Вплив кордарону та сполуки ПК-66 на маркери оксидативного стресу та антиоксидантної системи в тканинах серця щурів з АМД ( $M \pm m$ , n=7)

Група тварин	Умова досліджу	Термін спостереження	ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини	GSH, мкмоль/г протеїну	СОД, ум. од./мг протеїну	Глутатіонпероксидаза, мкмоль/хв/мг протеїну
1-ша	Інтактні тварини	2 доба	11,4±0,49	7,59±0,33	5,53±0,22	81,6±3,77
		8 доба	10,9±0,70	7,26±0,29	5,48±0,19	84,7±1,77
2-га	АМД без лікування (контроль)	2 доба	24,6±1,55*	3,08±0,19*	2,54±0,20*	44,1±3,82*
		8 доба	20,8±0,44*	3,96±0,53*	3,34±0,24*	56,6±3,81*
3-тя	АМД+ПК-66 (10 мг/кг, внутрішньочеревно)	2 доба	16,8±0,61*#	4,97±0,22*#	3,73±0,23*#	57,1±3,61*#
		8 доба	14,9±0,47*#	6,13±0,28*#	4,66±0,24*#	67,8±2,09*#
4-та	АМД+кордарон (10 мг/кг, внутрішньочеревно)	2 доба	15,2±0,69*#	5,06±0,23*#	3,58±0,25*#	53,0±3,2*
		8 доба	14,1±0,40*#	5,97±0,27*#	4,57±0,29*#	68,3±3,74*#

Примітка. Тут і в наступних таблицях: \* –  $p < 0,05$  щодо групи інтактних щурів (1-ша); # –  $p < 0,05$  щодо групи контрольних тварин (2-га).

ПК-66 не поступалась кордарону за здатністю підтримувати пул відновленого глутатіону в кардіоміоцитах у різні терміни АМД: на 2 і 8 доби вміст GSH у групі "АМД+ПК-66" був вірогідно вищим на 61,4 та 54,8 %, ніж у групі контролю.

Для уточнення механізмів впливу досліджуваних речовин на процеси вільнорадикального окиснення було досліджено активність ключових антиоксидантних ензимів – супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази в різні терміни АМД. Як відомо [2, 8], вказані ензими перешкоджають накопиченню супероксид-аніона та  $H_2O_2$  у клітинних та субклітинних структурах.

У ході проведеного дослідження було встановлено, що в щурів контрольної групи вірогідно ( $p < 0,05$ ) знижувалась активність вказаних ензимів у міокарді: на 54,1 та 46,0 % станом на 2 добу і на 39,1 та 33,1 % станом на 8 добу АМД. Застосування кордарону та ПК-66 ефективно стримувало індуковане адреналіном зменшення активності антиоксидантних ензимів у міокарді як у гострий період, так і на більш віддаленому етапі АМД. Так, станом на 2 добу в групах щурів "АМД+кордарон" та "АМД+ПК-66" активність СОД була вищою на 40,9 і 46,9 %, а глутатіонпероксидази – на 20,2 та 29,5 % порівняно з групою контролю. У кінці експерименту зазначена динаміка змін вказаних ензимів на тлі дії обох речовин зберігалась (табл. 1).

Таким чином, сполука ПК-66, як і референс-препарат, ефективно стримувала розвиток оксидативного стресу в серцевому м'язі за умов АМД. Це дає підстави вважати, що кардіопротекторна дія ПК-66 реалізується через модуляцію рівня GSH та підвищення активності антиоксидантних ензимів на різних етапах розвитку АМД.

Відомо, що одним із патогенетичних механізмів ішемічного ушкодження міокарда є пригнічення ендотеліального продукування нітроген монооксиду (NO) [3]. Водночас підвищення експресії eNOS та збільшення біодоступності ендотеліального NO асоціюються з протиішемічним, кардіопротекторним та ендотеліотропним ефектами [4]. Тому на наступному етапі ми оці-

нили, як впливають досліджувані засоби на загальну активність NO-синтази в тканинах серця щурів за умов АМД. Слід зазначити, що в міокарді найбільш активно експресується ендотеліальна ізоформа NO-синтази (eNOS) і внесок цього ензиму в загальне продукування NO є головним [3, 16].

Результати дослідження засвідчили, що станом на 2 та 8 доби АМД у щурів контрольної групи активність NO-синтази в міокарді була вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчою, відповідно, на 49,2 і 41,4 %, ніж в інтактних тварин, що вказує на розвиток ішемічного ушкодження кардіоміоцитів (табл. 2).

Застосування кордарону вірогідно запобігало розвитку ішемічних порушень у різні терміни АМД: станом на 2 та 8 доби активність NO-синтази в міокарді щурів групи "АМД+кордарон" була вірогідно вищою, відповідно, на 42,6 і 54,1 %, ніж у нелікованих тварин. Використання ПК-66 також запобігало пригніченню міокардіального продукування NO і за ефективністю не поступалось кордарону: на 2 та 8 доби активність NO-синтази в міокарді щурів групи "АМД+ПК-66" була, відповідно, на 40,3 і 60,4 % вищою, ніж у групі контролю (табл. 2).

Додаткові докази кардіопротекторних властивостей сполуки ПК-66, як і референс-препарату, було отримано при аналізі активності маркерних ензимів цитолізу кардіоміоцитів – КФК та АсАТ у сироватці крові. У нелікованих щурів зі змодельованою АМД відмічали вірогідне зростання активності вказаних ензимів у сироватці крові, відповідно, на 265,8 та 112,1 % у перший термін спостереження (табл. 3). На 8 добу експерименту активність КФК та АсАТ у сироватці крові щурів групи контролю в 2–3 рази була нижчою порівняно з попереднім терміном, але при цьому залишалась вірогідно вищою (на 17,4 і 24,8 %) за референтні показники інтактних тварин, що свідчило про деструктивні зміни в кардіоміоцитах.

Застосування кордарону, як і ПК-66, ефективно запобігало підвищенню активності КФК та

Таблиця 2 – Вплив кордарону та сполуки ПК-66 на активність NO-синтази в тканинах серця щурів з адреналіновим ушкодженням міокарда ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Група тварин	Умова досліджу	Термін спостереження	NO-синтаза, пмоль/хв/мг протеїну
1-ша	Інтактні тварини	2 доба	9,46±0,42
		8 доба	9,55±0,51
2-га	АМД без лікування (контроль)	2 доба	4,81±0,36*
		8 доба	5,60±0,39*
3-тя	АМД+ПК-66 (10 мг/кг, внутрішньочеревно)	2 доба	6,75±0,54*#
		8 доба	8,98±0,31#
4-та	АМД+кордарон (10 мг/кг, внутрішньочеревно)	2 доба	6,86±0,41*#
		8 доба	8,63±0,40#

АсАТ у сироватці крові як у гострий період, так і в більш пізні терміни АМД. Так, на 2 добу експерименту в групах щурів "АМД+кордарон" та "АМД+ПК-66" активність КФК була нижчою, відповідно, на 50,0 і 25,0 %, а АсАТ – на 37,5 та 26,9 % порівняно з групою контролю. В кінці дослідження зазначена динаміка активності КФК та АсАТ зберігалась. При цьому рівні вказаних маркерів ішемії на тлі дії обох речовин практично не відрізнялись від аналогічних показників інтактних тварин. Такі міжгрупові відмінності за показниками цитолізу в щурів з АМД можуть свідчити про стабілізацію мембранних структур кардіоміоцитів під впливом лікування кордароном та сполукою ПК-66 у різні терміни експерименту (табл. 3).

Таким чином, оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що курсове лікувальне введення щурам з моделлю АМД 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (сполуки ПК-66) в дозі 10 мг/кг внутрішньочеревно, як і кордарону (10 мг/кг, внутрішньочеревно), сприяє відновленню в ушкодженному серцевому м'язі порушених показників прооксидантно-ан-

тиоксидантної рівноваги (вмісту ТБК-активних продуктів, відновленого глутатіону, активності СОД, глутатіонредуктази). Це може бути ознакою наявності в них кардіопротекторного ефекту за умов оксидативного стресу, а також одним із механізмів захисної дії на ішемізоване серце.

Разом із цим ПК-66, як і кордарон за умов АМД, нормалізує активність АсАТ та КФК – маркерів ішемічного ушкодження кардіоміоцитів, відновлює активність NO-синтази, що також свідчить на користь кардіопротекторних властивостей обох речовин.

Позитивні зміни досліджуваних показників, викликані ПК-66 за умов адреналінового ушкодження серцевого м'яза, можуть бути ознакою наявності у цієї сполуки, як і в кордарону, захисної дії на ішемізований міокард, за величиною якої вона практично зіставляється з референс-препаратом. Важливою перевагою ПК-66 над кордароном є наявність у цієї сполуки центрального знеболювального ефекту [17]. Наведені дані вказують на перспективність подальших досліджень фармакологічних властивостей ПК-66 як потенційного кардіопротекторного засобу.

Таблиця 3 – Вплив кордарону та сполуки ПК-66 на активність КФК і АсАТ у сироватці крові щурів з адреналіновим ушкодженням міокарда (М±m, n=7)

Група тварин	Умова досліджу	Термін спостереження	Сироватка крові	
			КФК, Од/л	АсАТ, кмоль/хв×л
1-ша	Інтактні тварини	2 доба	68,8±2,95	37,1±1,00
		8 доба	67,4±3,14	37,9±1,02
2-га	АМД без лікування (контроль)	2 доба	251,7±14,3*	78,7±3,02*
		8 доба	79,1±5,37*	47,3±0,70*
3-тя	АМД+ПК-66 (10 мг/кг, внутрішньочеревно)	2 доба	125,9±7,13* <sup>#</sup>	49,2±1,89* <sup>#</sup>
		8 доба	64,7±4,08 <sup>#</sup>	37,7±2,06 <sup>#</sup>
4-та	АМД+кордарон (10 мг/кг, внутрішньочеревно)	2 доба	188,8±10,7* <sup>°</sup>	57,5±4,60* <sup>°</sup>
		8 доба	63,3±4,60 <sup>#</sup>	39,6±1,32 <sup>#</sup>

Примітка. ° – p<0,05 щодо групи щурів з адреналіновою міокардіодистрофією, лікованих кордароном (4-та).

**ВИСНОВКИ.** 1. Розвиток експериментальної АМД у щурів характеризувався посиленням процесів вільнорадикального окиснення, виснаженням системи антиоксидантного захисту (зі зниженням вмісту GSH, активності супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази), пригніченням ендотеліального продукування NO. Найбільш виражені метаболічні порушення реєстрували в гострий період АМД (станом на 2 добу).

2. Застосування 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (сполуки ПК-66, 10 мг/кг, внутрішньочеревно) забезпечувало виражений кардіопротекторний ефект, який зіставлявся з таким у кордарону (10 мг/кг, внутрішньочеревно), на різних етапах формування АМД.

3. Механізми кардіопротекторної дії сполуки ПК-66 можуть реалізуватись через стабілізацію клітинних та субклітинних мембран (про що

свідчать динаміка маркерних ензимів цитолізу кардіоміоцитів у сироватці крові й зменшення вмісту ТБК-активних продуктів у міокарді), підвищення ефективності антиоксидантної системи та корекцію клітинного редокс-буфера (на що вказують збільшення пулу відновленого глутатіону, зростання активності глутатіонпероксидази і супероксиддисмутази), протиішемічну дію, асоційовану з модуляцією активності ендотеліальної NO-синтази в серцевому м'язі.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані вказують на перспективність подальшого вивчення фармакологічних властивостей 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (сполуки ПК-66), зокрема дослідження її впливу на стан біоенергетичних процесів у ішемізованому серцевому м'язі.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова, Е. А. Нагорная. – К., 2009. – 155 с.
2. Мойбенко А. А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А. А. Мойбенко, В. Е. Досенко, А. Н. Пархоменко. – К.: Наукова думка, 2008. – 518 с.
3. Нетяженко В. З. Цитопротекція міокарда в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця / В. З. Нетяженко, Н. В. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська // Артеріальна гіпертензія. – 2015. – № 3 (41). – С. 40–50.
4. Курята А. В. Прямое воздействие на ишемизированный миокард: изученные и новые возможности / А. В. Курята, Ю. С. Кушнир // Укр. кардіол. журн. – 2016. – № 3. – С. 85–93.
5. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – 150 с.
6. Альчук О. І. Актопротекторні властивості нових похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. І. Альчук. – К., 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. Владимиров Ю. В. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. В. Владимиров, А. И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
9. Ellman G. L. Tissue Sulfhydryl groups // Arch. of Biochem. and Biophys. – 1956. – 82. – P. 70–77.
10. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
11. Власова С. Н. Активность глутатион-зависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С. Н. Власова, Е. И. Шабунина, И. А. Перелигина // Лаб. дело. – 1990. – № 8. – С. 19–22.
12. Гула Н. М. Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях генерації оксиду азоту в аорті та серці щурів із стрептозотоциніндукованим діабетом / Н. М. Гула, Г. В. Косякова, А. Г. Бердишев // Укр. біохім. журн. – 2007. – 79, № 5. – С. 153–158.
13. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2001. – 320 с.
14. S-glutathionylation in protein redox regulation / I. Dalle-Donne, R. Rossi, D. Giustarini // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – 43, № 6. – P. 883–898.
15. Preventive effect of amiodarone during acute period in isoproterenol-induced myocardial injury in Wistar rats / F. Albayrak, Y. Bayir, Z. Halici // Cardiovasc. Toxicol. – 2009. – 9, № 4. – P. 161–168.
16. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling / U. Forstermann, H. Li // Br. J. Pharmacol. – 2011. – 164, № 2. – P. 213–223.
17. Оцінка аналгетичної активності в ряді нових похідних 4-оксо (аміно) хіназоліну / Г. І. Степанюк, І. Д. Альчук, С. І. Коваленко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія: IV Нац. з'їзд фармакологів України: тези доп. – 2011. – № 5 (24). – С. 308–309.

О. В. Джигалюк<sup>1</sup>, Г. И. Степанюк<sup>1</sup>, Н. В. Заичко<sup>1</sup>, С. И. Коваленко<sup>2</sup>, К. П. Шабельник<sup>2</sup>  
ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА<sup>1</sup>  
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ<sup>2</sup>

## ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ 4-[4-ОКСО-4Н-ХИНАЗОЛИН-3-ИЛ] БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ (ПК-66) НА ТЕЧЕНИЕ АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ В КРЫС ПО ДАННЫМ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Резюме

Согласно данным литературы, ведущей причиной смертности населения Украины являются сердечно-сосудистые заболевания, распространенность которых за последние 25 лет возросла в три раза и на сегодня составляет 801,6 на 100 тыс. населения. Это вызывает необходимость поиска новых химических соединений, пригодных для создания кардиопротекторов с лучшим профилем безопасности и высшей степенью эффективности.

Целью исследования было охарактеризовать влияние 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты (соединения ПК-66) по сравнению с кордароном на процессы свободнорадикального окисления, эндотелиальное продуцирование нитроген монооксида и активность маркерных ферментов цитолиза кардиомиоцитов при адреналиновой миокардиодистрофии (АМД) у крыс.

Исследование проведено на 28 нелинейных крысах обоего пола массой 165–220 г, разделенных на четыре группы: 1-я (n=7) – интактные крысы; 2-я (n=7) – крысы с АМД без лечения (контроль); 3-я (n=7) –

крысы с АД, леченные соединением ПК-66 (10 мг/кг, внутривенно); 4-я (n=7) – крысы с АД, леченные кордароном (10 мг/кг, внутривенно).

Проведенное исследование показало, что развитие экспериментальной АД у крыс характеризовалось усилением процессов свободнорадикального окисления, истощением системы антиоксидантной защиты (со снижением содержания GSH, активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы), угнетением эндотелиального продуцирования NO. Наиболее выраженные метаболические нарушения регистрировали в острый период АД (состоянием на 2 сутки). Применение 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты (соединения ПК-66, 10 мг/кг, внутривенно) обеспечивало выраженный кардиопротекторный эффект, который сопоставлялся с таковым у кордарона (10 мг/кг, внутривенно), на различных этапах формирования АД.

Механизмы кардиопротекторного действия 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты могут реализоваться из-за стабилизации клеточных и субклеточных мембран (о чем свидетельствуют динамика маркерных ферментов цитолиза кардиомиоцитов в сыворотке крови и уменьшение содержания ТБК-активных продуктов в миокарде), повышения эффективности антиоксидантной системы и коррекции клеточного редокс-буфера (на что указывают увеличение пула восстановленного глутатиона, рост активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы), противоишемического действия, ассоциированного с модуляцией активности эндотелиальной NO-синтазы в сердечной мышце.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** адреналиновая миокардиодистрофия, кордарон, 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойная кислота, кардиопротекторное действие.

O. V. Dzhyhaliuk<sup>1</sup>, H. I. Stepaniuk<sup>1</sup>, N. V. Zaichko<sup>1</sup>, S. I. Kovalenko<sup>2</sup>, K. P<sup>2</sup>. Shabelnyk<sup>2</sup>  
M. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY<sup>1</sup>  
ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY<sup>2</sup>

## CHARACTERISTICS OF INFLUENCE OF 4-[4-OXO-3 H-QUINAZOLINE-3-YL] BENZOIC ACID (PC-66) ON A COURSE OF ADRENALINE MYOCARDIODYSTROPHY IN RATS ACCORDING TO BIOCHEMICAL RESEARCH

### Summary

According to the literature the leading cause of mortality among the population of Ukraine are cardiovascular diseases, what incidence tripled over the past 25 years and today stands at 801.6 in 100 000. It necessitates a search for new chemical compounds, suitable for creating manufacturing with a better safety profile and a high degree of efficiency.

The aim of the study was to describe the effect of 4-[4-oxo-4N-quinazoline-3-yl] benzoic acid (PC-66), compared with kordaron on the processes of free radical oxidation, endothelial nitric oxide production and activity of marker enzymes cytolysis cardiomyocytes adrenaline myocardiodystrophy (AMD) in rats.

The study was conducted on 28 nonlinear rats of both sexes (weight – 165–220 grams), divided into four groups: group I (n=7) – intact rats; group II (n=7) – rats with untreated AMD (control); group III (n=7) – rats with AMD treated with entity PC-66 (10 mg/kg intraperitoneally (i/p)); Group IV (n=7) – rats with AMD treated with kordaron (10 mg/kg, i/p).

Research shown that the development of a pilot AMD in rats was characterized by increased free radical oxidation processes, depletion of antioxidant defense system (with decreased content of GSH, activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase), oppression of endothelial NO production. The most expressive metabolic disturbances were registered in the acute period of AMD (as of 2nd day). The use of 4-[4-oxo-4N-quinazoline-3-yl] benzoic acid (PC-66, 10 mg/kg, i/p) provided an expressive cardioprotective effect which was compared with kordaron (10 mg/kg, i/p) at various stages of AMD.

The mechanisms of cardioprotective action 4-[4-oxo-4N-quinazoline-3-yl] benzoic acid can be realized due to the stabilization of cellular and subcellular membranes (as evidenced by the dynamics of marker enzymes cytolysis cardiomyocytes in serum and reduction of TBA-reactive substances in the myocardium), increasing the efficiency of the antioxidant system and correction of cellular redox buffer (as evidenced by the increasing pool of reduced glutathione, glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity increased) and anti-ischemic activity associated with increased activity of endothelial NO synthase in cardiac muscle.

**KEY WORDS:** adrenaline myocardial dystrophy, cordarone, 4-[4-oxo-4N-quinazoline-3-yl] benzoic acid, cardioprotective activity.

Отримано 03.11.16

Адреса для листування: Г. І. Степанюк, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна, e-mail: pharmacology@vnmu.edu.ua.