

КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ГАМК - СОЕДИНЕНИЯ РГПУ-207 - В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННО-БОЛЕВОГО СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Тюренков И.Н.¹, Перфилова В.Н.¹, Мокроусов И.С.¹, Зайпуллаев Г.И.¹, Прокофьев И.И.¹, Берестовицкая В.М.², Васильева О.С.²

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, e-mail: igor.prokofiev@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «РГПУ им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург

В условиях 24-часового иммобилизационно-болевого стрессорного воздействия у крыс-самцов снижаются инотропные резервы сердца, на что указывают в 2 раза меньший прирост скоростей сокращения (+dP/dt) и расслабления (-dP/dt) миокарда, левожелудочкового давления (ЛЖД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и максимальной интенсивности функционирования структур (МИФС) при проведении функциональных тестов: нагрузки объемом, пробы на адренореактивность и окклюзии восходящей части дуги аорты, в сравнении с показателями контрольной группы интактных животных. Соединение РГПУ-207 повышает функциональные резервы сердца у интактных крыс, о чем свидетельствует более высокий, чем у контрольной группы, прирост +dP/dt, -dP/dt, ЛЖД, ЧСС, особенно выраженный при нагрузке объемом. У стрессированных животных, получавших исследуемое вещество, также наблюдается увеличение показателей при проведении нагрузки объемом, пробы на адренореактивность и изометрической нагрузки в среднем в 3; 2 и 2 раза соответственно относительно контрольной группы крыс, подвергшихся стрессорному воздействию.

Ключевые слова: рацетамы, стрессорное повреждение сердца, кардиопротекторное действие.

CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF NEW DERIVATIVE OF GABA – SUBSTANCE RGPU - 207 - IN CONDITIONS OF PAIN-IMMOBILIZATION STRESS

Tyurenkov I.N.¹, Perfilova V.N.¹, Mokrousov I.S.¹, Zaypullaev G.I.¹, Prokofiev I.I.¹, Berestovitskaya V.M.², Vasileva O.S.²

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: igor.prokofiev@mail.ru;

²The Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg

Functional reserves of the heart in rats are depleted under 24-hour pain-immobilization stress exposure indicated by a two-times smaller increase of velocity contraction and relaxation of the myocardium (+ dP/dt, -dR/dt), left ventricular pressure (LVP), heart rate and the maximum intensity of of the functioning of structures (MIFS) during load tests including volume load, adrenoactivity test, ascending aorta occlusion in comparison with the intact control. Substance RGPU-207 increases heart functional reserves in intact rats, as evidenced by higher than in the control group increase of + dP/dt, -dR/dt, LVP and heart rate, especially under the volume load. Substance RGPU-207 increases indexes by 3-, 2- and 2-times during the volume load, adrenoactivity test and maximum isometric workload, respectively, in comparison with stressed control rats.

Keywords: racetams, heart's stress injury, cardioprotective effect.

Стресс представляет собой комплекс адаптационных реакций, направленных на восстановление гомеостаза организма. Однако, достигая определенного уровня, приспособительные реакции могут приобретать повреждающий характер и быть составной частью практически любого патологического процесса [7]. Одним из механизмов его реализации является накопление внутриклеточного кальция, которое не только усиливает сокращение мышечных клеток, митохондриальное энергообразование и синтез белка, но в условиях избытка вызывает кардиотоксический эффект [5], включающий в себя кальциевую

триаду (контрактуру миофибрилл, нарушения функции митохондрий, перегруженных кальцием, активацию миофибриллярных протеаз и митохондриальных фосфолипаз). Другим механизмом может быть активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), липаз и детергентного действия жирных кислот [5].

Указанные биохимические изменения приводят в итоге к нарушению функционального состояния сердца, проявляющегося снижением скорости сокращения и расслабления миокарда, ударного и минутного объемов и уменьшением функциональных резервов [6].

В ранее проведенных исследованиях показано, что циклический аналог ГАМК - РГПУ-207 ((4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты, рацетам) обладает мембранотропным действием, блокирует кальциевые каналы [2], ограничивает процессы ПОЛ и активирует антиоксидантные ферменты в условиях экспериментальной ишемии миокарда [1]. В этой связи представлялось целесообразным изучение влияния соединения РГПУ-207 на функциональные резервы сердца стрессированных животных.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 250-300 г. Животные были получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных Рапполово» (Ленинградская область) и содержались в условиях вивария ВолгГМУ. Уход за ними осуществлялся согласно рекомендациям национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», международным рекомендациям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [The European Convention, 1986].

Стресс моделировался подвешиванием крыс за дорсальную шейную кожную складку на 24 часа [3]. В работе использовались функциональные тесты: нагрузка объемом (внутривенное (в/в) болюсное введение 0,9%-ного раствора NaCl, из расчета 0,3 мл на 100 г массы животного), проба на адренореактивность (в/в введение адреналина в разведении 10^{-7} г/л 0,1 мл/100 г массы животного) и изометрическая нагрузка (окклюзия восходящей части дуги аорты на 30 сек) [9]. Животные были разделены на 8 групп: 1 - группа позитивного контроля (интактные животные) (n=8), которым вводили физиологический раствор в объеме 0,2 мл/100 г массы; 2 - группа негативного контроля (n=8), стрессированные животные, получавшие физ. р-р (0,2 мл/на 100 г массы); 3 - опытная группа (n=8), интактные животные, которым вводили соединение РГПУ-207 (субстанция получена на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург, Россия)) в дозе 9,4 мг/кг; 4 - опытная группа (n=8), интактные животные, получавшие препарат сравнения фенибут (субстанция получена на кафедре органической

химии Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург, Россия)) в дозе 25 мг/кг; 5 – опытная группа (n=8), интактные животные, которым вводили препарат сравнения пирацетам (ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия) в дозе 400 мг/кг; 6 - опытная группа (n=8), стрессированные животные, получавшие соединение РГПУ-207 в дозе 9,4 мг/кг; 7 - опытная группа (n=8), стрессированные животные, которым вводили препарат сравнения фенибут в дозе 25 мг/кг; 8 – опытная группа (n=8), стрессированные животные, получавшие препарат сравнения пирацетам в дозе 400 мг/кг. Исследуемое соединение и препараты сравнения вводились внутрибрюшинно за 30 минут до и сразу после стрессирования. В работе использовалась максимально эффективная доза соединения РГПУ-207, оказывающая кардиопротекторное действие в условиях ишемии [1]. Согласно данным литературы, фенибут и пирацетам в названных дозах оказывают наиболее выраженное кардио- и церебропротекторное действие [5; 6; 8].

Для исследования изменений кардиодинамики всем группам животных проводилась следующая оперативная подготовка: после перевода на искусственную вентиляцию легких осуществлялась торакотомия, затем перикардотомия. Через верхушку сердца в левый желудочек вводился катетер, соединенный с датчиком давления (Biopac systems, США). С помощью интерфейсного универсального модуля UIM100C полиграфа MP150 (Biopac systems, США) на базе программы AcqKnowledge 4 регистрировались скорость сокращения (+dP/dt) (мм рт. ст./сек), скорость расслабления (-dP/dt) (мм рт.ст./сек) миокарда, левожелудочковое давление (ЛЖД) (мм рт. ст.) и частота сердечных сокращений (ЧСС) (уд/мин). Максимальная интенсивность функционирования структур (МИФС) определялась расчетным способом ((ЛЖД ср x ЧССср)/(масса левого желудочка+1/3 межжелудочковой перегородки)) (мм рт. ст./мг*мин).

Статистическую обработку результатов проводили в пакете программ Statistica 6.0 с предварительной проверкой выборок на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента, критерию Ньюмена-Кейлса. Статистически достоверными различия считали при значимости $p < 0,05$.

Результаты

У интактных самцов, получавших соединение РГПУ-207, в условиях нагрузки объемом прирост показателей был в среднем в 1,8 раза ($p < 0,05$) выше по сравнению с таковыми животных группы позитивного контроля. При введении пирацетама и фенибута наблюдалось менее выраженное увеличение исследуемых параметров (табл. 1).

У животных, подвергшихся стрессорному воздействию, прирост сократимости миокарда (+dP/dt, -dP/dt), ЛЖД и ЧСС на 10-й секунде при проведении нагрузки объемом был в среднем в 2,3 раза ($p < 0,05$) ниже показателей крыс интактной группы. У

стрессированных самцов, получавших соединение РГПУ-207 и препарат сравнения фенибут, прирост скоростей сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД и ЧСС в 3,5 ($p < 0,05$) и 2,5 раза ($p < 0,05$) соответственно превышал таковые животных группы негативного контроля. Пирацетам способствовал увеличению прироста $+dP/dt$ и $-dP/dt$ в 2,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями животных контрольной группой, изменения ЧСС и ЛЖД были статистически недостоверны (табл. 1).

Введение интактным животным соединения РГПУ-207, фенибута и пирацетама не влияло на прирост $+dP/dt$, $-dP/dt$, ЛЖД и ЧСС при стимуляции адренорецепторов сердца (табл. 2). В группе стрессированных крыс прирост исследуемых показателей был более чем в два раза ниже по сравнению с таковым интактных животных контрольной группы. У животных, подвергшихся стрессорному воздействию и получавших соединение РГПУ-207, фенибут и пирацетам, при адреностимуляции прирост $+dP/dt$, $-dP/dt$, ЛЖД и ЧСС был в среднем в 2,3; 2,2 и 1,6 раза ($p < 0,05$) выше относительно показателей стрессированных крыс контрольной группы (табл. 2).

Соединение РГПУ-207 и препараты сравнения фенибут и пирацетам не оказывали существенного влияния на прирост исследуемых показателей на 5-й и 30-й секунде окклюзии восходящей части дуги аорты (табл. 3, 4). В группе стрессированных животных в условиях изометрической нагрузки прирост $+dP/dt$, $-dP/dt$, ЛЖД, ЧСС и МИФС снизился в два раза ($p < 0,05$) по сравнению с таковым интактных животных контрольной группы. У стрессированных самцов, получавших соединение РГПУ-207, фенибут и пирацетам, на 5-й секунде изометрической нагрузки прирост исследуемых показателей был в два раза больше ($p < 0,05$) такового животных группы негативного контроля (табл. 3, 4). У стрессированных животных контрольной группы прирост $+dP/dt$, $-dP/dt$, ЛЖД, ЧСС и МИФС на 30-й секунде был в среднем в 5,5 раза ($p < 0,05$) ниже, чем у самцов группы позитивного контроля. На фоне введения соединения РГПУ-207, фенибута и пирацетама в условиях острого стрессорного воздействия прирост исследуемых показателей был в 6; 8 и 6,5 раза ($p < 0,05$) соответственно больше, чем у стрессированных животных контрольной группы (табл. 3, 4).

Таблица 1

Влияние аналогов ГАМК на показатели кардиодинамики в условиях нагрузки объемом (М ± м)

Группы животных	+dP/dt, мм рт. ст./с		-dP/dt, мм рт. ст./с		ЛЖД, мм рт. ст.		ЧСС, уд/мин	
	Исходные данные	Через 10 с после нагрузки	Исходные данные	Через 10 с после нагрузки	Исходные данные	Через 10 с после нагрузки	Исходные данные	Через 10 с после нагрузки
Позитивный контроль (интактные) (n=8)	5451,3±263,6	6917,6±464,0 (27,0±6,3)	-2837,6±175,3	-4043,2±283,6 (42,2±4,3)	87,0±4,7	106,6±5,0 (23,1±3,4)	235,1±21,8	317,3±24,0 (36,5±5,2)
Интактная группа + РГПУ-207 (n=8)	6099,8±923,5	9467,3±1377,8 [^] (55,8±6,6)	-4625,5±823,6	- 7698,0±1380,6 [^] (65,6±5,6)	94,9±7,1	141,7±10,9 [^] (49,5±6,2)	261,9±25,4	419,6±45,7 [^] (60,1±7,2)
Интактная группа + фенибут (n=8)	5166,5±648,7	7039,8±711,1 (38,9±5,4)	-3168,2±483,9	-4756,2±752,8 (49,9±5,4)	97,4±5,8	121,5±5,3 (26,2±5,7)	231,9±16,2	323,2±26,6 (39,3±6,8)
Интактная группа + пирацетам (n=8)	6415,4±523,7	8469,4±825,9 (32,4±6,7)	-4102,8±500,1	-5936,7±794,6 (44,6±5,8)	98,8±7,0	121,0±9,2 (22,8±5,2)	260,0±25,2	339,7±31,1 (33,4±7,2)
Негативный контроль (стресс + физ. р-р) (n=8)	7794,7±805,7	8557,9±820,8* (10,3±1,9)	-5618,8±583,6	-6938,9±707,0* (23,8±2,1)	106,9±7,4	120,3±7,3* (13,0±2,2)	309,2±15,9	343,9±13,4* (12,1±3,7)
Стресс + РГПУ-207 (n=8)	5049,4±636,8	7555,0±973,3# (49,4±4,4)	-3576,0±477,7	-5596,1±608,1# (61,2±11,7)	85,5±5,1	123,0±9,0# (43,7±6,3)	245,9±10,6	383,3±14,9# (57,8±9,2)
Стресс + фенибут (n=8)	6142,1±503,7	7688,2±723,8# (24,3±2,7)	-3696,6±364,5	-5543,3±480,8# (53,0±10,0)	98,0±5,6	128,9±7,3# (32,1±4,6)	235,5±16,2	329,8±26,4# (40,3±5,5)
Стресс + пирацетам (n=8)	6004,2±675,7	7628,7±826,2# (27,9±2,5)	-4265,1±575,4	-6420,1±770,9# (55,6±9,4)	91,7±5,3	115,1±8,0 (25,2±4,6)	264,4±20,1	333,6±19,3 (27,7±5,0)

Примечание: в скобках % прироста по отношению к исходным данным.

Изменения достоверны:

* - относительно интактных животных контрольной группы по t-критерию Стьюдента;

[^] - по критерию Ньюмена-Кейлса; $p < 0,05$;

- относительно стрессированных животных контрольной группы по критерию Ньюмена-Кейлса; $p < 0,05$.

Таблица 2

Влияние аналогов ГАМК на показатели кардиодинамики в условиях стимуляции адренорецепторов сердца ($M \pm m$)

Группы животных	+dP/dt, мм рт. ст./с		-dP/dt, мм рт. ст./с		ЛЖД, мм рт. ст.		ЧСС, уд/мин	
	Исходные данные	Через 10 с после нагрузки	Исходные данные	Через 10 с после нагрузки	Исходные данные	Через 10 с после нагрузки	Исходные данные	Через 10 с после нагрузки
Позитивный контроль (интактные) (n=8)	5606,3±421,7	11245,0±710,5 (105,5±14,1)	-3793,1±254,7	-9907,2±785,7 (159,6±4,7)	95,3±5,3	155,0±8,5 (64,3±9,8)	254,8±22,4	508,4±29,2 (104,3±11,4)
Интактная группа + РГПУ-207 (n=8)	4824,8±804,9	9742,3±1363,6 (110,5±9,4)	-3004,9±445,2	-7989,2±1269,3 (163,5±5,7)	88,7±3,3	147,6±6,9 (66,1±2,5)	202,9±18,7	433,2±38,6 (114,3±5,1)
Интактная группа + фенибут (n=8)	4794,2±541,0	10030,0±1360,2 (106,0±9,4)	-3324,5±264,0	-8713,8±870,6 (159,5±9,2)	93,8±6,3	162,4±7,0 (75,5±6,3)	229,7±10,0	466,4±16,1 (105,5±11,2)
Интактная группа + пирацетам (n=8)	5784,2±580,9	11289,2±1101,5 (96,6±5,3)	-3553,3±384,3	-7766,7±711,4 (122,5±7,4)	93,7±7,0	151,0±12,4 (63,6±13,5)	234,5±11,7	422,7±24,2 (79,9±3,6)
Негативный контроль (стресс + физ. р-р) (n=8)	7730,0±805,7	11834,7±820,8* (57,5±9,4)	-5888,7±634,4	-8765,7±825,2* (51,5±8,5)	111,3±5,4	152,4±8,8* (36,9±4,6)	317,7±21,0	447,5±30,4* (42,3±7,8)
Стресс + РГПУ-207 (n=8)	5233,0±893,4	10713,9±1574,5# (110,7±12,6)	-3178,7±289,7	-8092,7±637,4# (129,8±15,0)	96,4±6,3	161,8±8,5# (69,1±4,4)	238,1±10,9	511,5±22,6# (116,6±11,0)
Стресс + фенибут (n=8)	4781,2±503,7	10002,8±723,8# (109,3±10,7)	-3488,1±205,3	-9138,4±635,2# (161,6±9,8)	80,5±2,8	142,0±5,1# (77,2±7,0)	282,7±20,7	557,7±51,1 (97,0±10,1)
Стресс + пирацетам (n=8)	5962,5±798,2	11304,5±1361,8# (92,9±9,6)	-4465,5±546,0	-8944,6±931,5# (105,0±9,9)	96,2±5,2	151,5±9,1# (58,0±6,3)	274,0±16,5	456,7±28,2# (67,0±5,1)

Примечание: в скобках % прироста по отношению к исходным данным.

Изменения достоверны:

* - относительно интактных животных контрольной группы по t-критерию Стьюдента;

- относительно стрессированных животных контрольной группы по критерию Ньюмена-Кейлса; $p < 0,05$.

Таблица 3

Влияние аналогов ГАМК на показатели кардиодинамики в условиях изометрической нагрузки ($M \pm m$)

Группы животных	+dP/dt, мм рт. ст./с			-dP/dt, мм рт. ст./с			ЛЖД, мм рт. ст.		
	Исходные данные	Через 5 с после нагрузки	Через 10 с после нагрузки	Исходные данные	Через 5 с после нагрузки	Через 10 с после нагрузки	Исходные данные	Через 5 с после нагрузки	Через 10 с после нагрузки
Позитивный контроль (интактные) (n=8)	4839,3±511,8	9129,4±1133,1 (87,6±18,1)	5854,7±558,5 (19,5±2,0)	-2779,8±420,5	-5782,5±705,3 (119,6±19,71)	-4144,1±576,5 (52,4±6,1)	92,6±5,5	175,0±10,5 (92,7±14,6)	134,1±6,1 (47,3±8,9)
Интактная группа + РГПУ-207 (n=8)	4937,5±705,1	8994,3±1195,1 (88,4±14,2)	6712,3±1101,8 [^] (35,1±9,3)	-2974,8±608,6	-6725,3±1141,0 (122,2±10,5)	-4746,1±902,5 (55,2±13,6)	89,5±7,7	169,5±14,2 (93,2±11,0)	136,3±11,9 (55,4±9,6)
Интактная группа + фенибут (n=8)	3576,3±309,0	7294,5±899,2 (87,9±7,7)	5880,4±734,3 (53,8±11,6)	-2576,6±145,7	-6013,2±546,3 (132,0±12,5)	-4138,1±322,7 (61,5±11,0)	88,1±6,7	176,5±11,9 (102,6±8,7)	132,4±12,7 (51,6±10,9)
Интактная группа + пирацетам (n=8)	4538,4±422,0	8645,9±886,8 (90,7±7,8)	6271,6±662,0 (38,9±8,7)	-3186,2±327,1	-6383,8±647,9 (102,43±14,64)	-4630,0±395,1 (47,2±7,0)	93,9±5,9	187,6±10,4 (101,7±9,2)	142,4±2,9 (55,4±9,3)
Негативный контроль (стресс + физ. р-р) (n=8)	6148,7±10,0	9112,5±21,4* (41,1±11,1)	7015,4±19,8* (6,1±3,3)	-4470,7±409,3	-6621,3±343,0* (53,8±11,5)	-4745,9±299,3* (8,2±4,5)	119,8±5,3	175,3±17,2* (47,3±14,0)	122,2±5,5* (3,2±5,7)
Стресс + РГПУ-207 (n=8)	5054,1±524,3	9120,1±928,8# (86,1±9,5)	6704,4±775,3# (35,3±6,1)	-3246,0±311,3	-6857,2±749,6# (122,9±10,3)	-4661,5±538,6# (50,2±3,4)	98,4±7,6	187,9±14,9# (92,0±9,6)	153,2±14,3# (54,9±5,1)
Стресс + фенибут (n=8)	4642,4±402,4	9286,5±962,5# (86,2±6,9)	7540,0±723,8# (51,7±4,9)	-3815,8±472,9	-8910,9±899,3# (133,9±5,6)	-6025,7±513,5# (60,6±8,3)	96,8±3,2	196,0±6,5# (103,3±7,0)	149,9±6,4# (55,5±6,9)
Стресс + пирацетам (n=8)	4991,7±690,0	9659,6±1131,8# (99,3±10,1)	6697,5±755,9# (38,4±6,4)	-3354,3±452,3	-6428,5±709,4# (96,5±8,9)	-4726,6±564,4# (45,7±12,1)	95,9±5,7	192,4±10,2# (102,8±10,6)	146,9±7,5# (54,1±5,2)

Примечание: в скобках % прироста по отношению к исходным данным.

Изменения достоверны:

* - относительно интактных животных контрольной группы по t-критерию Стьюдента;

[^] - по критерию Ньюмена-Кейлса; $p < 0,05$;

- относительно стрессированных животных контрольной группы по критерию Ньюмена-Кейлса; $p < 0,05$.

Таблица 4

Влияние аналогов ГАМК на показатели кардиодинамики в условиях изометрической нагрузки ($M \pm m$)

Группы животных	ЧСС, уд/мин			МИФС, мм рт. ст./ мг*мин		
	Исходные данные	Через 5 с после нагрузки	Через 10 с после нагрузки	Исходные данные	Через 5 с после нагрузки	Через 10 с после нагрузки
Позитивный контроль (интактные) (n=8)	277,1±22,6	473,8±24,9 (75, 5±8,7)	378,2±32,1 (36,4±4,1)	47,2±5,0	154,4±14,1 (238,7±31,1)	94,4±10,0 (102,4±16,7)
Интактная группа + РГПУ-207 (n=8)	265,8±18,0	462,3±21,8 (75,9±6,1)	392,8±26,3 (48,0±3,3)	47,5±6,7	154,1±17,1 (240,6±24,6)	107,4±15,7 (129,0±12,4)
Интактная группа + фенибут (n=8)	291,6±11,8	515,9±28,0 (76,8±5,2)	411,0±33,6 (40,0±7,6)	49,4±3,3	175,2±12,4 (258,2±18,2)	106,1±15,6 (114,3±24,0)
Интактная группа + пирацетам (n=8)	277,6±17,5	460,3±23,4 (67,9±8,2)	370,5±20,5 (34,5±4,7)	48,5±4,5	161,5±14,7 (241,4±26,3)	98,4±6,6 (111,4±19,3)
Негативный контроль (стресс + физ. р-р) (n=8)	349,9±24,4	470,3±31,4* (38,3±13,0)	371,6±23,2* (7,6±5,3)	84,8±10,0	165,4±21,4* (114,5±39,7)	90,2±8,1* (12,9±9,6)
Стресс + РГПУ-207 (n=8)	285,1±16,4	491,6±19,5# (74,2±6,8)	416,0±14,7 (47,7±6,1)	59,9±6,7	198,4±20,4# (235,1±22,1)	136,5±14,0 (129,9±13,2)
Стресс + фенибут (n=8)	343,5±16,2	599,7±41,4# (75,4±10,9)	447,7±26,7 (31,5±8,7)	69,7±6,3	243,8±21,2# (255,2±23,9)	139,6±12,8 (107,3±20,0)
Стресс + пирацетам (n=8)	284,5±25,8	458,4±32,1# (63,8±7,0)	374,1±29,9# (32,5±3,5)	57,9±8,5	185,8±19,6# (234,4±26,341)	115,7±13,6# (104,6±9,6)

Примечание: в скобках % прироста по отношению к исходным данным.

Изменения достоверны:

* - относительно интактных животных контрольной группы по t-критерию Стьюдента;

- относительно стрессированных животных контрольной группы по критерию Ньюмена-Кейлса; $p < 0,05$.

Обсуждение результатов

При 24-часовом стрессорном воздействии происходит истощение функциональных резервов сердца, на что указывает снижение в два раза прироста показателей $+dP/dt$, $-dP/dt$, ЧСС, ЛЖД и МИФС при проведении нагрузочных проб у группы негативного контроля по сравнению с интактной группой животных. Циклическое производное ГАМК - соединение РГПУ-207, и препараты сравнения фенибут и пирацетам увеличивают прирост исследуемых показателей при проведении нагрузки объемом, стимуляции адренорецепторов сердца и максимальной изометрической нагрузки. Возможно, это связано с ограничением процессов ПОЛ [1], предотвращением их повреждающего действия на мембранные структуры и сохранением функции кардиомиоцитов. Показано, что пирацетам ограничивает окислительный стресс, снижает митохондриальную дисфункцию, восстанавливает мембранный потенциал и синтез АТФ в клетках [10], обладает мембрано- и цитопротекторным действием в условиях эмоционального стресса у животных, что подтверждается отсутствием изменений морфологии субклеточных структур кардиомиоцитов и очагов деструкции и фиброза миокарда [4]. Кроме того, пирацетам и фенибут способствуют сохранению энергетического резерва в кардиомиоцитах стрессированных крыс [6], что обеспечивает поддержание инотропной функции сердца.

Вывод

Таким образом, новое производное ГАМК – соединение РГПУ-207 – обладает выраженным кардиопротекторным действием в условиях острого иммобилизационно-болевого стрессорного воздействия. По названной активности исследуемое соединение сопоставимо с препаратами сравнения фенибутом и пирацетамом.

Список литературы

1. Влияние нового производного ГАМК на развитие окислительного стресса у крыс в условиях 30-минутной ишемии и реперфузии миокарда / В.Н. Перфилова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. - Т. 78, № 9. – С. 8-12.
2. Влияние соединения РГПУ-207 и амиодарона на ионные токи нейронов моллюсков / Ю.Д. Игнатов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2013. – Т. 76, № 8. - С. 3-8.
3. Влияние транквилизаторов на функциональное состояние миокарда при его стрессорном повреждении / Г.В. Ковалев [и др.] // Фармакология и токсикология. - 1983. - Т. 46, № 3. - С. 41-44.

4. Карнаух Э.В. Антистрессовое кардиопротекторное действие пираретама при эмоциональном стрессе по критерию ограничения стресс-индуцированной ферментемии и протеолиза // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2013. – Т. 58, № 1. – С. 43-46.
5. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. - М. : Медицина, 1984.
6. Перфилова В.Н. Кардиопротекторные свойства структурных аналогов ГАМК : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. - Волгоград, 2009.
7. Теряева Н.Б. Стресс: метаболические основы адаптации и патология сердечно-сосудистой системы // Креативная кардиология. – 2008. - № 1. - С. 24-30.
8. Тюренков И.Н. Сравнительная характеристика нейропротекторного действия фенотропила и пираретама в условиях ишемии головного мозга у лабораторных животных / И.Н. Тюренков, М.Н. Багметов, В.В. Елишина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. - Т. 70, № 2. – С. 24-29.
9. Тюренков И.Н. Влияние иммобилизационно-болевого стресса на ино- и хронотропные функции сердца животных в условиях подавления синтеза оксида азота / И.Н. Тюренков, В.Н. Перфилова, Н.В. Арсенова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. - Т. 98, № 9. – С. 1131-1139.
10. The metabolic enhancer piracetam attenuates mitochondrion-specific endonuclease G translocation and oxidative DNA fragmentation / S. Gupta, D.K. Verma, J. Biswas, K.S. Rama Raju, N. Joshi, Wahajuddin, S. Singh // Free radical biology & medicine. – 2014. - Vol. 73, № 8. - P. 278-290.