

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 616.127-005.8

DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.15

Читать
онлайн



КАРДИОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ХРОМОН-3-АЛЬДЕГИДА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННОГО ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

А.В. Воронков¹, Д.И. Поздняков¹, В.М. Руковицина¹, Э.Т. Оганесян¹, М.П. Воронкова²

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

²Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Инфаркт миокарда по-прежнему остается одной из ведущих причин смертности населения. Наличие большого количества факторов рискаотягощает данное состояние и, несомненно, требует коррекции. Экспериментально оценены кардиотропные свойства четырех производных хромон-3-альдегида (шифрами ХЗАФ, ХЗАФОК, ХЗАНО₂ и ХЗАНО₂ОК) как средства минимизации риска развития острого инфаркта миокарда, осложненного гиперхолестеринемией. Исследование выполнено на 70 крысах-самцах линии Вистар (половозрелые, массой 220–240 грамм), разделенных на семь равных экспериментальных групп по 10 особей в каждой. Первая группа крыс – ложнооперированные животные. У оставшихся 60 крыс моделировали атерогенез путем перорального введения 3%-ного раствора холестерина в подсолнечном масле ежедневно на протяжении 14 дней и острый инфаркт миокарда путем лигирования шелковой нитью левой нисходящей коронарной артерии. По истечении 24 часов осуществляли электрокардиографию с оценкой изменения величины интервала QT, амплитуды зубцов Р, R и Т. Также определяли размеры зоны некроза и очага ишемического повреждения в миокарде, используя метод двойной окраски синим Эванса и тетразолия хлоридом. Установлено, что соединения под шифрами ХЗАНО₂, ХЗАНО₂ОК, ХЗАФ и ХЗАФОК обладают гипохолестеринемическим и кардиотропным действием, выражаемом в нормализации электрофизиологических свойств и уменьшении величины зоны ишемии/некроза сердечной мышцы в условиях инфаркта миокарда. При этом объекты под шифрами ХЗАНО₂ОК и ХЗАФОК превосходят по величине фармакологической активности соединения ХЗАНО₂ и ХЗАФ, а вещество ХЗАНО₂ОК сопоставимо по активности с препаратом сравнения – мельдонием. В целом соединения можно рассматривать как средства для минимизации риска развития острого инфаркта миокарда, осложненного гиперхолестеринемией.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, инфаркт миокарда, смертность населения, факторы риска, ишемия, некроз, производные хромона, мельдоний, кардиомиоциты.

Несмотря на достигнутые успехи современной кардиологии, уровень смертности от инфаркта миокарда и его осложнений имеет тенденцию к увеличению. Согласно прогностическим выкладкам Всемирной организации здравоохранения, к 2025 г.

ожидается увеличение количества случаев летального исхода от инфаркта миокарда с 17 до 25 млн случаев ежегодно [1, 2]. Известно, что под инфарктом миокарда понимается процесс гибели кардиомиоцитов в результате недостаточного обеспечения ки-

© Воронков А.В., Поздняков Д.И., Руковицина В.М., Оганесян Э.Т., Воронкова М.П., 2019

Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии (e-mail: prohor.77@mail.ru; тел.: 8 (879) 332-92-66; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6638-6223>).

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармакологических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии (e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru; тел.: 8 (918) 756-08-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-7855>).

Руковицина Виктория Михайловна – аспирант кафедры органической химии (e-mail: rukovitsina.vika@mail.ru; тел.: 8 (918) 750-85-45; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4104-9217>).

Оганесян Эдуард Тоникович – доктор фармакологических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии (e-mail: edwardow@mail.ru; тел.: 8 (928) 911-43-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2756-9382>).

Воронкова Мария Павловна – доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики (e-mail: mpvoronkova@mail.ru; тел.: 8 (8442) 942-423; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-3725>).

слородом сердечной мышцы – ишемии миокарда [3], при этом деструкция клеток миокарда наступает более чем через 6 часов с момента развития ишемии [4]. Развитию инфаркта миокарда способствует ряд факторов риска, основными из которых являются: гиперлипидемия и атеросклероз, гипергликемия, курение, артериальная гипертензия, алкоголизм [5]. Кроме того, важную роль в развитии инфаркта миокарда играют эндотелиальная дисфункция, воспалительный процесс в сосудистой стенке, цитокиновый каскад, реакции апоптоза [6], представляющая собой иницилирующие механизмы повреждения.

Существующие на настоящий момент стратегии терапии инфаркта миокарда представляют собой совокупность фармакотерапевтических, инструментальных методов и «стент-технологий» [7], которые являются достаточно эффективными. Их применение способствует снижению летальности в острой фазе инфаркта миокарда [8]. Однако сопряженные с инфарктом миокарда осложнения (механические, аритмические, ишемические и воспалительные), напротив, способствуют увеличению уровня смертности пациентов, что несет существенные риски здоровью населения [9]. В связи с этим профилактику развития инфаркта миокарда и устранение факторов риска можно считать одной из основных задач современной медицины. Одной из фармакотерапевтических групп, оказывающих благоприятное влияние на функцию миокарда и предназначенных преимущественно для профилактического использования, являются кардиопротекторы, классифицируемые на средства прямого и непрямого типа действия [10]. Наиболее перспективными являются кардиопротекторы прямого действия – миокардиальные цитопротекторы, механизм действия которых непосредственно связан с восстановлением функции и стабилизации клеточных мембран, в том числе мембран митохондрий и лизосом [11]. Для не прямых кардиопротекторов данный эффект является плейотропным. В настоящее время насчитывается более 2000 молекул, потенциально обладающих кардиопротекторной активностью, но в клиническую практику введено значительно меньшее количество соединений, что предполагает актуальность целенаправленного поиска кардиотропных средств с мультитаргетным механизмом действия, направленным на стабилизацию работы миокарда и устранение факторов риска [12].

Цель исследования – оценить в эксперименте кардиотропные свойства производных хромон-3-альдегида как средства минимизации риска развития острого инфаркта миокарда, осложненного гиперхолестеринемией.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 70 крысах-самцах линии Вистар (половозрелые, массой 220–240 грамм), разделенных на семь равных экспериментальных групп по 10 особей в каждой. Первая группа крыс – ложнооперированные животные (ЛО). У оставшихся 60 крыс модели-

ровали атерогенез путем перорального введения 3%-ного раствора холестерина (Panheas, Испания) в подсолнечном масле ежедневно на протяжении 14 дней [13]. При этом вторая группа крыс являлась группой негативного контроля (НК), не получавшей фармакологической поддержки. Третьей группе животных вводили препарат сравнения мельдоний (милдронат, Grindex (Латвия)) в дозе 90 мг/кг [14]. Четвертая, пятая, шестая и седьмая группы животных получали новые производные хромон-3-альдегида под шифрами Х3АФ, Х3АФОК, Х3АНО₂ и Х3АНО₂ОК соответственно в дозе 20 мг/кг. Изучаемые соединения и препарат сравнения вводились *per os* ежедневно на протяжении 14 дней параллельно с введением холестерина (процедуры введения были разделены двухчасовым интервалом), НК-группа животных получала 0,9%-ный раствор натрия хлорида в эквивалентном количестве. По истечении указанного времени у крыс, за исключением ЛО-группы животных (к данной группе крыс применялись все последовательные манипуляции, что и к оставшимся группам животных, за исключением перевязки коронарной артерии), в условиях хлоралгидратной (350 мг/кг) анестезии воспроизводили острый инфаркт миокарда (ОИМ) путем лигирования шелковой нитью левой нисходящей коронарной артерии [14].

По истечении 24 часов осуществляли электрокардиографию (ЭКГ) – мониторинг экспериментальных животных во II стандартном отведении с применением системы электрокардиографа «Поли-Спектр-8/В» («Нейрософт», Россия) с оценкой изменения величины интервала QT, амплитуды зубцов R, R и T. Также определяли размеры зоны некроза и очага ишемического повреждения в миокарде, используя метод двойной окраски синим Эванса и тетразолия хлоридом (рис. 1) [15].

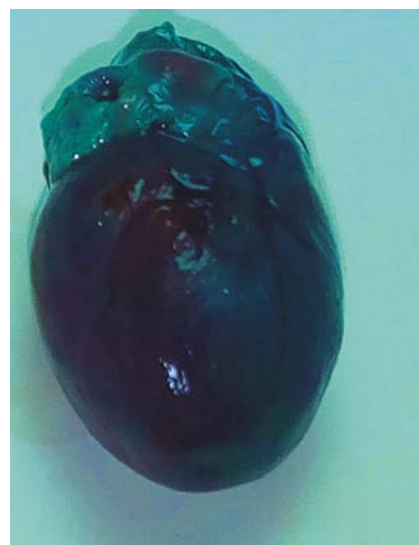


Рис. 1. Двойная окраска миокарда синим Эванса и тетразолия хлоридом, полученная в ходе исследования

Влияние изучаемых соединений и препарата сравнения на изменение липидного и липопротеинового профиля крови в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии

Группа	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
ЛО	2,34 ± 0,1	1,38 ± 0,067	0,92 ± 0,033	0,57 ± 0,016
НК	3,61 ± 0,126#	2,57 ± 0,177#	0,64 ± 0,029#	0,77 ± 0,014#
Мельдоний	2,47 ± 0,126*	1,73 ± 0,082*	0,87 ± 0,018*	0,60 ± 0,027*
Х3АНО ₂	2,89 ± 0,03*	2,11 ± 0,054*	0,73 ± 0,025*	0,64 ± 0,013*
Х3АНО ₂ ОК	2,37 ± 0,054*	1,81 ± 0,026*	0,79 ± 0,022*	0,61 ± 0,006*
Х3АФ	2,51 ± 0,032*	2,35 ± 0,047	0,77 ± 0,025*	0,64 ± 0,011*
Х3АФОК	3,0 ± 0,051*	2,08 ± 0,075*	0,72 ± 0,032*	0,67 ± 0,006*

Примечание: # – статистически значимо относительно ЛО-группы животных ($p < 0,05$); * – статистически значимо относительно НК-группы животных ($p < 0,05$).

С целью изучения возможного положительного влияния исследуемых соединений на состояние липидного и липопротеинового профиля крови проводили оценку (после воспроизведения ОИМ) изменения концентрации общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (холестерин ЛПНП, ХЛПНП), липопротеинов высокой плотности (холестерин ЛПВП, ХЛПВП) и триглицеридов (ТГ) сыворотки крови экспериментальных животных (в работе использовались стандартные наборы реактивов «Ольвекс Диагностикум»). Протокол подготовки и ход анализа соответствовали инструкции, прилагаемой к каждому набору.

Результаты эксперимента статистически обрабатывали в программе Statistica 6.0 (StatSoft, США). Статистически значимые различия между группами средних определяли методом «ANOVA» с пост-тестом Ньюмена – Кейсла при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Оценивая состояние липидного и липопротеинового состава крови, установлено, что 14-дневное введение 3%-ного раствора холестерина в подсолнечном масле способствует увеличению концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП и ТГ (табл. 1) у группы НК по сравнению с ЛО-группой животных на 54,3 ($p < 0,05$), 86,2 ($p < 0,05$) и 35,1 % ($p < 0,05$) соответственно, а также снижению содержания ХЛПВП на 43,8 % ($p < 0,05$).

Применение мельдония в условиях экспериментально воспроизведенного атерогенеза способствовало восстановлению липидного обмена (см. табл. 1), что выражалось в снижении концентрации ОХ, ХЛПНП и ТГ плазмы крови у крыс, получавших мельдоний, по отношению к НК-группе животных на 46,2 ($p < 0,05$), 48,6 ($p < 0,05$) и 28,3 % ($p < 0,05$) соответственно, а также в повышении содержания ХЛПВП на 35,9 % ($p < 0,05$).

Анализируя данные, полученные при оценке влияния исследуемых соединений на липидно-липопротеиновый профиль крови, установлено, что введение соединений под шифрами Х3АНО₂ и Х3АФОК оказывает практически равноценное влия-

ние на изменение изучаемых показателей (см. табл. 1). Так, концентрация ОХ снизилась (относительно НК-группы крыс) при применении соединений Х3АНО₂ и Х3АФОК на 24,9 ($p < 0,05$) и 20,3 % ($p < 0,05$) соответственно, содержание ХЛПНП также уменьшилось (на 21,8 ($p < 0,05$) и 23,6 % ($p < 0,05$) соответственно), концентрация ТГ снизилась на 20,3 ($p < 0,05$) и 15,0 % соответственно. Концентрация ХЛПВП при введении соединений Х3АНО₂ и Х3АФОК, напротив, увеличилась по сравнению с НК-группой крыс на 14,0 ($p < 0,05$) и 12,5 % ($p < 0,05$) соответственно.

Применение соединения Х3АФ способствовало уменьшению, по сравнению с НК-группой животных, содержания ОХ и ТГ в плазме крови крыс на 43,8 ($p < 0,05$) и 20,3 % ($p < 0,05$) соответственно. Плазменная концентрация ХЛПВП при применении данного соединения, напротив, увеличилась (по отношению к НК-группе крыс) на 20,4 % ($p < 0,05$). На фоне введения соединения Х3АНО₂ОК у крыс отмечено снижение концентрации ОХ, ХЛПНП и ТГ, а также увеличение содержания ХЛПВП в плазме крови на 52,3 ($p < 0,05$), 42,0 ($p < 0,05$), 26,2 ($p < 0,05$) и 23,4 % ($p < 0,05$) соответственно.

Оценивая изменение биоэлектрических параметров работы сердца (табл. 2) в условиях острого инфаркта миокарда, установлено, что у крыс группы НК относительно ложнооперированных животных наблюдалось увеличение амплитуды зубцов Р и Т, удлинение интервала QT в 3 ($p < 0,05$), 6 ($p < 0,05$) раза и на 87,8 % ($p < 0,05$) соответственно. Кроме того, у НК-группы крыс отмечено снижение амплитуды зубца R в 3,3 ($p < 0,05$) раза по сравнению с ЛО-группой животных, что согласуется с литературными источниками [16]. Профилактическое введение мельдония привело к положительной динамике изменений электрофизиологии сердечной мышцы крыс в условиях инфаркта миокарда, что выражалось в уменьшении амплитуды зубца Р и продолжительности интервала QT относительно данных НК-группы животных в два раза ($p < 0,05$) и 68,7 % ($p < 0,05$) соответственно, а также увеличении амплитуды зубца R в 3,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на изменение биоэлектрических параметров работы сердца в условиях ОИМ на фоне экспериментальной гиперхолестеринемии

Группа	P, мВ	R, мВ	T, мВ	QT, мс
ЛО	0,02 ± 0,004	0,2 ± 0,027	0,04 ± 0,01	81,11 ± 6,127
НК	0,06 ± 0,004#	0,06 ± 0,017#	0,24 ± 0,027#	152,36 ± 3,269#
Мельдоний	0,03 ± 0,005	0,19 ± 0,013*	0,2 ± 0,007	90,33 ± 4,235*
X3ANO ₂	0,04 ± 0,002	0,11 ± 0,011*	0,2 ± 0,015	110,04 ± 2,783*
X3ANO ₂ OK	0,04 ± 0,004	0,16 ± 0,01*	0,18 ± 0,009*	66,85 ± 2,459*
X3AF	0,02 ± 0,002	0,14 ± 0,005*	0,21 ± 0,009	139,12 ± 3,297
X3AFOK	0,03 ± 0,004	0,19 ± 0,013*	0,23 ± 0,022	100,5 ± 1,269*

Примечание: # – статистически значимо относительно ЛО-группы животных ($p < 0,05$); * – статистически значимо относительно НК-группы животных ($p < 0,05$).

На фоне введения изучаемых соединений X3ANO₂, X3ANO₂OK, X3AF, X3AFOK у крыс группы НК отмечено увеличение амплитуды зубца R на 83,3 ($p < 0,05$); 166,7 ($p < 0,05$); 133,3 и 216,7% ($p < 0,05$) соответственно. Кроме того, величина интервала QT уменьшилась по отношению к данным НК-группы при введении соединений X3ANO₂, X3ANO₂OK и X3AFOK на 38,5 ($p < 0,05$); 127,9 ($p < 0,05$) и 51,6% ($p < 0,05$) соответственно. Амплитуда зубца T на фоне применения соединения X3ANO₂OK уменьшилась на 33,3% ($p < 0,05$) по отношению к НК группе крыс.

Анализируя данные, полученные при оценке изменения величины зоны ишемии/некроза миокарда, установлено, что применение мельдония способствовало уменьшению размеров как участка ишемии, так и некротического очага по отношению к группе НК на 59,9 ($p < 0,05$) и 52,7% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2).

На фоне применения соединений X3ANO₂, X3ANO₂OK, X3AF и X3AFOK величина зоны ишемического повреждения миокарда уменьшилась относительно таковой в НК-группе животных на 63,7 ($p < 0,05$); 82,0 ($p < 0,05$); 48,8 ($p < 0,05$) и 59,1% ($p < 0,05$) соответственно.

Размер некротического очага по отношению к группе НК статистически значимо снизился при введении соединений X3ANO₂OK и X3AFOK – на 37,7 ($p < 0,05$) и 32,3% ($p < 0,05$) соответственно.

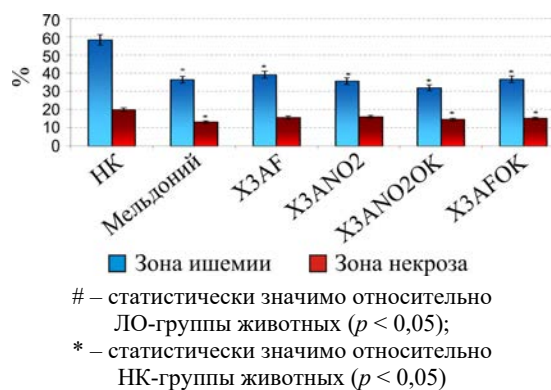


Рис. 2. Изменение величины зоны ишемии/некроза сердечной мышцы в условиях коррекции инфаркта миокарда, отягощенного гиперхолестеринемией, изучаемыми соединениями и мельдонием

Подобное кардиотропное действие производных хромон-3-альдегида может объясняться наличием у данной группы соединений антицитотоксических свойств. Известно, что производным хромона присуща способность подавлять образование фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [17]. ФНО- α является активатором внешнего пути апоптоза, что в условиях инфаркта миокарда способствует увеличению некротического очага и, как результат, ухудшается систолическая функция левого желудочка [18]. Кроме того повышение концентрации ФНО- α способствует развитию воспалительного каскада и фиброза миокарда, что неблагоприятно отражается на течении заболевания [19]. Положительное влияние исследуемых производных хромона на липидный обмен может быть связано с регулирующей способностью данных соединений в отношении белков-сиртуинов [20], играющих значительную роль в реакциях метаболизма липопротеинов, жирных кислот и глюкозы [21, 22].

Выводы. Проведенное исследование показало, что новые производные хромон-3-альдегида обладают гипохолестеринемическим и кардиотропным действием. Гипохолестеринемическое действие изучаемых объектов выражалось в нормализации липидно-липопротеинового профиля крови, в то время как кардиотропное действие, оцененное в условиях острого инфаркта миокарда, отягощенного гиперхолестеринемией, проявлялось в восстановлении электрофизиологических свойств и уменьшении величины зоны ишемии/некроза сердечной мышцы. При этом по совокупности полученных данных можно предположить, что соединения X3ANO₂OK и X3AFOK проявляют более выраженную фармакологическую активность, нежели соединения X3ANO₂ и X3AF. При этом изучаемый объект под шифром X3ANO₂OK обладает сопоставимыми фармакологическими свойствами с референтным препаратом – мельдонием. В целом соединения можно рассматривать как средства минимизации риска развития острого инфаркта миокарда, осложненного гиперхолестеринемией.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Клинико-экспериментальное исследование эффективности фосфокреатина при ишемии миокарда / Н.И. Жернакова, О.В. Ромашенко, Т.В. Горбач, В.А. Зверева, С.Л. Константинов [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 135, № 16. – С. 176–181.
2. Инфаркт миокарда в клинике / Д.Е. Кузьмичев, И.М. Вильцев, Р.В. Скребов, С.В. Чирков // Проблемы экспертизы в медицине. – 2015. – № 1–2. – С. 49–51.
3. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Новые диагностические критерии инфаркта миокарда (комментарии к «Универсальному определению инфаркта миокарда», опубликованному в № 5, 2008) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 112–113.
4. Mythili S., Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction // Biomedical Reports. – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 743–748. DOI: 10.3892/br.2015.500
5. Myocardial infarction and alcohol consumption: A case-control study / M. Ilic, S. Grujicic Sipetic, B. Ristic, I. Ilic // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. e0198129. DOI: 10.1371/journal.pone.0198129
6. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1135–1143. DOI: 10.1161/hc0902.104353
7. Cunningham K.S., Gotlieb A.I. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis // Lab. Invest. – 2005. – Vol. 85. – P. 9–23. DOI: 10.1038/labinvest.3700299
8. Reddy K., Khaliq A., Henning R.J. Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction // World Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 243–276. DOI: 10.4330/wjc.v7.i5.243
9. Completeness and diagnostic validity of recording acute myocardial infarction events in primary care, hospital care, disease registry, and national mortality records: cohort study / E. Herrett, A.D. Shah, R. Boggon, S. Denaxas, L. Smeeth, T. Van Staa, A. Timmis, H. Hemingway // The BMJ. – 2013. – Vol. 346. – P. f2350. DOI: 10.1136/bmj.f2350
10. Mulasari A.S., Balaji P., Khando T. Managing complications in acute myocardial infarction // J. Assoc. Physicians. India. – 2011. – Vol. 59. – P. 43–48.
11. Садовникова И.И. Кардиопротекторы. Недооцененные возможности // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 18. – С. 1132–1134.
12. Безуглая В.В. Фармакологические средства, сочетающие эргогенные кардиопротекторные свойства в практике подготовки спортсменов // Наука в олимпийском спорте. – 2016. – № 4. – С. 59–64.
13. Гунина Л.М., Безуглая В.В. Кардиопротекция в спортивной медицине: проблемы и поиски путей их решения // Современные здоровьесберегающие технологии. – 2016. – № 4. – С. 91–101.
14. Южик Е.И., Лушникова Е.Л. Медико-биологические аспекты моделирования атеросклеротического процесса // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10–1. – С. 176–183.
15. Изучение противоишемической активности в ряду производных 3-(2, 2-триметилгидразиний) пропионата при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.В. Харитонова, Г.Н. Ключкова, С.Я. Скачилова, О.Г. Кесарев, К.А. Беляев, А.В. Хаванский // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 117, № 22–2. – С. 5–8.
16. Protective effects of fentanyl preconditioning on cardiomyocyte apoptosis induced by ischemia-reperfusion in rats / Q. Xu, Q.-G. Li, G.-R. Fan, Q.-H. Liu, F.-L. Mi, B. Liu // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2017. – Vol. 50, № 2. – P. e5286. DOI: 10.1590/1414-431X20165286
17. Decreases in Electrocardiographic R-Wave Amplitude and QT Interval Predict Myocardial Ischemic Infarction in Rhesus Monkeys with Left Anterior Descending Artery Ligation / X. Sun, J. Cai, X. Fan, P. Han, Y. Xie, J. Chen, Y. Xiao, Y.J. Kang // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8. – P. e71876. DOI: 10.1371/journal.pone.0071876
18. Nancy T., Subin M.Z. Pharmacological Activities Of Chromene Derivatives: An Overview // Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research. – 2013. – Vol. 6. – P. 11–15.
19. TNF-Like Weak Inducer of Apoptosis Aggravates Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction in Mice / K.U. Jarr, S. Eschricht, L.C. Burkly, M. Preusch, H.A. Katus, N. Frey, E. Chorianopoulos [Электронный ресурс] // Mediators of Inflammation. – 2014. – Article ID 131950. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/131950/> (дата обращения: 23.04.2019).
20. Frangogiannis N.G. The inflammatory response in myocardial injury, repair and remodeling // Nature reviews Cardiology. – 2014. – Vol. 11, № 5. – P. 255–265. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.28
21. Synthesis and Evaluation of Substituted Chroman-4-one and Chromone Derivatives as Sirtuin 2-Selective Inhibitors / M. Fridén-Saxin, T. Seifert, M.R. Landergren, T. Suuronen, M. Lahtela-Kakkonen, E.M. Jarho, K. Luthman // Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 55, № 16. – P. 7104–7113. DOI: 10.1021/jm3005288
22. Yu J., Auwerx J. The role of sirtuins in the control of metabolic homeostasis // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2009. – Vol. 1173. – P. E10–E19. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04952.x

Кардиотропные свойства производных хромон-3-альдегида в условиях экспериментального инфаркта миокарда, осложненного гиперхолестеринемией / А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, В.М. Руковицина, Э.Т. Оганесян, М.П. Воронкова // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 128–134. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.15

**CARDIOTROPIC PROPERTIES OF CHROMONE-3-ALDEHYDE DERIVATIVES
UNDER AN EXPERIMENTAL CARDIAC INFARCTION COMPLICATED
WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA****A.V. Voronkov¹, D.I. Pozdnyakov¹, V.M. Rukovitsyna¹, E.T. Oganessian¹, M.P. Voronkova²**¹Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Health Care of Russia, 11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357532, Russian Federation²Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russian Federation

Cardiac infarction still remains a leading cause of mortality among population. There are a lot of risk factors causing the disease and complicating it; undoubtedly, they require correction. Our research goal was to experimentally assess cardiotropic peculiarities of 4 chromone-3-aldehyde derivatives (coded as X3AF, X3AFOK, X3ANO₂, and X3ANO₂OK) as medications aimed at minimizing risks of acute cardiac infarction complicated with hypercholesterolemia. The experiment was performed on 70 male Wistar rats (pubescent, with body weight being equal to 220-240 grams); the animals were divided into 7 equal experimental groups, 10 animals in each. The first group was made up of falsely operated animals. We modeled atherogenesis in 60 remaining rats via oral introduction of 3 % cholesterol dissolved in sunflower oil; the solution was introduced daily for 14 days. We also modeled acute cardiac infarction in them via ligating the left descending coronary artery with a silk thread. After 24 hours we performed electrocardiography to assess changes in QT range, and P, R, and T peaks amplitude. We also determined sizes of necrosis zones and ischemic damage foci in the cardiac muscle via double dyeing with Evans blue and tetrazolium chloride. We detected that compounds encoded as X3ANO₂, X3ANO₂OK, X3AF and X3AFOK had hypocholesteremic and cardiotropic effects which led to electrophysiological properties returning to physiological standards and a decrease in ischemia/necrosis zones in the cardiac muscle under cardiac infarction. Objects encoded as X3ANO₂OK and X3AFOK were more pharmacologically active than X3ANO₂ and X3AF, and X3ANO₂OK substance was comparable to a reference medication, Meldonium in our case, in terms of its activity. Overall, the examined substances can be considered medications able to minimize risks of acute cardiac infarction complicated with hypercholesterolemia.

Key words: hypercholesterolemia, cardiac infarction, population mortality, risk factors, ischemia, necrosis, chromone derivatives, Meldonium, cardiac hystiocytes.

References

1. Zhernakova N.I., Romashchenko O.V., Gorbach T.V., Zvereva V.A., Konstantinov S.L. [et al]. Kliniko-eksperimental'noe issledovanie effektivnosti fosfokreatina pri ishemii miokarda [Clinical and experimental study of the effectiveness of phosphocreatine in myocardial ischemia]. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*, 2012, vol. 135, no. 16, pp. 176–181 (in Russian).
2. Kuz'michev D.E., Vil'tsev I.M., Skrebov R.V., Chirkov S.V. Infarkt miokarda v klinike [Myocardial infarction in the clinic]. *Problemy ekspertizy v meditsine*, 2015, vol. 57–58, no. 1–2, pp. 49–51 (in Russian).
3. Shpektor A.V., Vasil'eva E.Yu. New definitions of myocardial infarctions (comments on "Universal definitions of myocardial infarction" published in № 5, 2008). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2009, vol. 5, no. 1, pp. 112–113 (in Russian).
4. Mythili S., Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction. *Biomedical Reports*, 2015, vol. 6, no. 3, pp. 743–748. DOI: 10.3892/br.2015.500
5. Ilic M., Grujicic Sipetic S., Ristic B. Myocardial infarction and alcohol consumption: A case-control study. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 6, p. e0198129. DOI: 10.1371/journal.pone.0198129

© Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Rukovitsyna V.M., Oganessian E.T., Voronkova M.P., 2019

Andrei V. Voronkov – Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of Pharmacology Department with a course in clinical pharmacology (e-mail: prohor.77@mail.ru; +7 (962) 427-35-55; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6638-6223>).**Dmitrii I. Pozdnyakov** – PhD, senior lecturer, Pharmacology Department with a course in clinical pharmacology (e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru; +7 (918) 756-08-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-7855>).**Victoria M. Rukovitsyna** – post-graduate student, Organic Chemistry Department (e-mail: rukovitsyna.vika@mail.ru; +7 (918) 750-85-45; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4104-9217>).**Eduard T. Oganessian** – Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences Head of Organic Chemistry Department (e-mail: edwardow@mail.ru; +7 (928) 911-43-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2756-9382>).**Maria P. Voronkova** – Associate Professor, Doctor of Medical Sciences, Department for Pharmacology and Bioinformatics (e-mail: mpvoronkova@mail.ru; +7 (8442) 942-423; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-3725>).

6. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, no. 105, pp. 1135–1143. DOI: 10.1161/hc0902.104353
7. Cunningham K.S., Gotlieb A.I. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab. Invest.*, 2005, no. 85, pp. 9–23. DOI: 10.1038/labinvest.3700299
8. Reddy K., Khaliq A., Henning R.J. Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. *World Journal of Cardiology*, 2015, vol. 7, no. 5, pp. 243–276. DOI: 10.4330/wjc.v7.i5.243
9. Herrett E., Shah A.D., Boggon R., Denaxas S., Smeeth L., Van Staa T., Timmis A., Hemingway H. Completeness and diagnostic validity of recording acute myocardial infarction events in primary care, hospital care, disease registry, and national mortality records: cohort study. *The BMJ*, 2013, vol. 346, pp. f2350. DOI: 10.1136/bmj.f2350
10. Mullasari A.S., Balaji P., Khando T. Managing complications in acute myocardial infarction. *J. Assoc. Physicians India*, 2011, vol. 59, pp. 43–48.
11. Sadovnikova I.I. Kardioprotektory. Nedootsenennye vozmozhnosti [Cardioprotectors. Underrated opportunities]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, 2009, vol. 17, no. 18, pp. 1132–1134 (in Russian).
12. Bezuglaya V. Pharmaceuticals possessing both ergogenic and cardioprotective properties in the practice of athletes' training. *Nauka v olimpiiskom sporte*, 2016, no. 4, pp. 59–64 (in Russian).
13. Gunina L.M., Bezuglaya V.V. Cardioprotectors in sports medicine: problems and search for solutions. *Sovremennye zdorov'esberegayushchie tekhnologii*, 2016, no. 4, pp. 91–101 (in Russian).
14. Yuzhik E.I., Lushnikova E.L. Medical-biological problems of atherosclerosis modeling. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2012, no. 10–1, pp. 176–183 (in Russian).
15. Danilenko L.M., Pokrovskii M.V., Kharitonova O.V., Klochkova G.N., Skachilova S.Ya., Kesarev O.G., Belyaev K.A., Khavanskii A.V. Izuchenie protivoischemicheskoi aktivnosti v ryadu proizvodnykh 3-(2, 2, 2-trimetilgidrazinii) propionata pri modelirovani koronarookklyuzionnogo infarkta miokarda [The study of the antiischemic activity in a number derivatives of 3-(2, 2, 2-trimethylhydrazine) propionate in the simulation koronarolitkov myocardial infarction]. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*, 2011, vol. 117, no. 22-2, pp. 5–8 (in Russian).
16. Xu Q., Li Q.-G., Fan G.-R., Liu Q.-H., Mi F.-L., Liu B. Protective effects of fentanyl preconditioning on cardiomyocyte apoptosis induced by ischemia-reperfusion in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2017, vol. 50, no. 2, e5286 p. DOI: 10.1590/1414-431X20165286
17. Sun X., Cai J., Fan X., Han P., Xie Y., Chen J., Xiao Y., Kang Y.J. Decreases in Electrocardiographic R-Wave Amplitude and QT Interval Predict Myocardial Ischemic Infarction in Rhesus Monkeys with Left Anterior Descending Artery Ligation. *PLoS ONE*, 2013, no. 8, pp. e71876. DOI: 10.1371/journal.pone.0071876
18. Nancy T., Subin M.Z. Pharmacological Activities Of Chromene Derivatives: An Overview. *Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research*, 2013, vol. 6, pp. 11–15.
19. Jarr K.U., Eschricht S., Burkly L.C., Preusch M., Katus H.A., Frey N., E. Chorianopoulos. TNF-Like Weak Inducer of Apoptosis Aggravates Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction in Mice. *Mediators of Inflammation*, 2014, Article ID 131950. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/131950/> (23.04.2019)
20. Frangogiannis N.G. The inflammatory response in myocardial injury, repair and remodeling. *Nature reviews Cardiology*, 2014, vol. 11, no. 5, pp. 255–265. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.28
21. Fridén-Saxin M., Seifert T., Landergren M.R., Suuronen T., Lahtela-Kakkonen M., Jarho E.M., Luthman K. Synthesis and Evaluation of Substituted Chroman-4-one and Chromone Derivatives as Sirtuin 2-Selective Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 16, no. 55, pp. 7104–7113. DOI: 10.1021/jm3005288
22. Yu J., Auwerx J. The role of sirtuins in the control of metabolic homeostasis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009, no. 1173, pp. E10–E19. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04952.x

Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Rukovitsyna V.M., Oganesyanyan E.T., Voronkova M.P. *Cardiotropic properties of chromone-3-aldehyde derivatives under an experimental cardiac infarction complicated with hypercholesterolemia. Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 128–134. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.15.eng

Получена: 19.04.2018

Принята: 20.07.2019

Опубликована: 30.09.2019