

УДК 615.225:617.735-007.23

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-90-96

ДАНИЛЕНКО Л. М., ПОКРОВСКИЙ М. В., ДОВГАНЬ А. П.,
КОЛЕСНИЧЕНКО П. Д., ТИМОХИНА А. С.,
КОТЕЛЬНИКОВА А. С.

Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты при доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, НИУ «БелГУ»

308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

e-mail: Danilenko_L@bsu.edu.ru

Статья поступила в редакцию 30.11.17; принята к печати 16.01.18

Реферат

Введение. Поиск новых соединений с кардиопротективной активностью среди производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты представляется перспективным.

Цель работы – изучить кардиопротективные эффекты выбранных соединений.

Материал и методы. Моделирование кардиомиопатии проводили путем введения доксорубина (20 мг/кг), через 48 ч проводили оценку показателей сократимости левого желудочка в условиях высокого ритма сокращений 480 уд./мин в минуту в течение 15 с на фоне увеличения концентрации Ca^{2+} до 5 ммоль в перфузате. В качестве критерия оценки кардиопротекторного действия фармакологических средств использовали коэффициент $S_{\text{ГП}}$.

Результаты исследования. Субстанции проявляют кардиопротективный эффект, что выражается в снижении скорости коронарной перфузии и коэффициента диастолической дисфункции ($S_{\text{ГП}}$).

Выводы. Изучаемые производные снижают диастолическую дисфункцию, уменьшают необратимые повреждения кардиомиоцитов.

Ключевые слова: доксорубициновая кардиомиопатия, C7070, ССК-77, ССК-497, коронарная перфузия, диастолическая дисфункция

Для цитирования: Даниленко Л. М., Покровский М. В., Довгань А. П., Колесниченко П. Д., Тимохина А. С., Котельникова А. С. Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты при доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(1):90–96. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-90-96

УДК 615.225:617.735-007.23

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-90-96

DANILENKO L. M., POKROVSKY M. V., DOVGAN A. P.,
KOLESNICHENKO P. D., TIMOKHINA A. S.,
KOTELNIKOVA A. S.

Cardioprotective effects of derivatives of heterocyclic amino acids and 5-hydroxynicotinic acid in doxorubicin-induced cardiomyopathy

Belgorod State National Research University

308015, Russia, Belgorod, Pobedy street, 85

e-mail: Danilenko_L@bsu.edu.ru

Received 30.11.17; accepted 16.01.18.

Summary

Introduction. The search for new compounds with cardioprotective activity among the derivatives of heterocyclic amino acids and 5-hydroxynicotinic acid seems promising.

Objective – to study cardioprotective effects of selected compounds.

Material and methods. Modeling of cardiomyopathy was carried out by administration of doxorubicin (20 mg / kg), after 48 hours, the left ventricular contractility was evaluated in a high rhythm of contractions of 480 beats per minute for 15 seconds against the background of Ca^{2+} concentration increase up to 5 mmol in the perfusate. As a criterion for evaluating the cardioprotective effect of pharmacological agents, the $S_{\text{ГП}}$

Results. Substances show a cardioprotective effect, which is expressed in a decrease in the rate of coronary perfusion and the coefficient of diastolic dysfunction ($S_{\text{ггг}}$).

Conclusion. Studied derivatives reduce diastolic dysfunction, reduce irreversible damage to cardiomyocytes.

Key words: doxorubicin cardiopathy, C7070, CCK-77, CCK-497 coronary perfusion, diastolic dysfunction

For citation: Danilenko L. M., Pokrovsky M. V., Dovgan A. P., Kolesnichenko P. D., Timokhina A. S., Kotelnikova A. S. Cardioprotective effects of derivatives of heterocyclic amino acids and 5-hydroxynicotinic acid in doxorubicin-induced cardiomyopathy. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(1):90–96. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-90-96

Введение

В настоящее время доксорубин является наиболее востребованным в медицине антрациклиновым антибиотиком. Прежде всего, это обусловлено широким спектром его противоопухолевого действия. Он успешно используется при лечении рака молочной железы, саркомы мягких тканей, агрессивных лимфом, гемобластозов, адьювантной и неoadьювантной химиотерапии твердых опухолей у детей [3, 17].

Характерной особенностью доксорубина является сильное кардиотоксическое действие, которое приводит, в конечном итоге, к дилатационной кардиомиопатии и смерти.

Согласно современным представлениям, известно несколько возможных механизмов, лежащих в основе кардиотоксичности доксорубина – это оксидативный и нитрозативный стрессы, дисрегуляция уровня внутриклеточного кальция, патологические изменения в работе митохондрий, селективное ингибирование экспрессии кардиомиоцитспецифических генов, что в конечном счете приводит к активации механизмов гибели клеток [20, 29].

Поиск веществ с кардиотропным эффектом ведется среди различных классов химических и фармакологических групп [1, 2, 4, 5, 8, 11, 13, 25].

Но самым обсуждаемым механизмом является образование АФК и пероксинитрита. В связи с этим, становится очевидным применение для кардиопротекции при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии подхода, основанного на использовании антиоксидантов. Так, известно, что применение декстрозоксана (внутриклеточный хелатор железа) защищает митохондрии сердца от повреждений, индуцированных доксорубином, за счет нейтрализации ионов железа и предотвращения образования гидроксильных радикалов [10, 14]. Флавоноиды способствуют снижению кардиотоксичности доксорубином у мышей [23, 25]. Также было показано, что витамины С и Е и некоторые производные витамина С (антиоксиданты) способствовали увеличению выживаемости животных после введения им доксорубина, а также снижали уровень перекисного окисления липидов [23]. Поскольку митохондрии – одна из потенциальных мишеней кардиотоксического действия доксорубина, можно предположить, что коэнзим Q может снижать токсичность. Есть результаты о кардиопротекции при применении препарата Карведиллол (блокатора адренергических рецепторов с мощной антиоксидантной активностью) [9, 15, 16, 25]. Однако используемые на сегодняшний день подходы антиоксидантной терапии и ловушек пероксинитрита требуют дальнейшего изучения и поиска новых препаратов для повышения эффективности и безопасности их применения. В связи с

этим поиск новых соединений с кардиопротективной активностью среди производных гетероциклических аминокислот и производных 5-гидроксиникотиновой кислоты представляется перспективным.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на 80 половозрелых крысах линии Wistar массой 220 ± 20 г. Все манипуляции с животными проводили с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для эксперимента или в иных научных целях» (Derective2010/63/EU). Все эксперименты были одобрены локальным Этическим комитетом (протокол № 7-2017 от 11 сентября 2017 г.).

Все крысы были разделены на 8 опытных групп по 10 животных. Первая группа ($n=10$), контрольная, которой внутрибрюшинно вводили физиологический раствор. Второй группе ($n=10$) внутрибрюшинно вводили доксорубин (Teva) в кумулятивной дозе 20 мг/кг, однократно. В 3 группах на фоне введения доксорубина (20 мг/кг) в течение 2 дней вводили кардиопротекторы, которые наиболее часто используют у онкологических пациентов для снижения кардиотоксичности: эналаприлат (KPKA, Словения) 5 мг/кг внутрибрюшинно через каждые 12 ч; верапамил (Алкалоид АО, Македония) 5 мг/кг внутрибрюшинно 1 раз в день; карведиллол («Тева», Израиль) перорально 1 раз в день. Трем группам экспериментальных животных на фоне доксорубина вводили изучаемые субстанции C7070 (1 мг/кг), производства ООО «ВладМиВа», а также CCK-77 (27,6 мг/кг/сутки) и CCK-497 (58,1 мг/кг/сутки), синтезированные во Всероссийском научном центре по безопасности биологически активных веществ (ВНЦ БАВ, в г. Купавна). Через 48 ч сердца извлекали у животных под золотильным наркозом (30 мг/кг) и помещали в «ледяной» ($2-4^{\circ}\text{C}$) раствор Кребса–Хензелейта, после чего аорту канюлировали и производили ретроградную перфузию сердца методом Langendorff в режиме проточной перфузии в течение 20 мин при давлении 80 мм вод. ст. Сократительную функцию сердца регистрировали с помощью введенного в полость левого желудочка латексного баллончика, соединенного с датчиком давления, встроенного в аппарат для физиологических исследований MP150 компании BiopacSystems, Inc. (California, USA). С помощью оригинальной прикладной программы AcqKnowledge компании BiopacSystems, Inc. (California, USA) у всех крыс проводили регистрацию показателей сократимости: левожелудочковое давление (ЛЖД, мм рт. ст.), частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), максимальная скорость сокращения ($+dp/dt_{\text{max}}$, мм рт. ст./с), максимальная скорость расслабления миокарда ($-dp/dt_{\text{max}}$,

мм рт. ст./с). Для создания высокой частоты (480 уд./мин) на металлизированную канюлю присоединяли коннектор-земля электрического стимулятора, а на ушко левого предсердия присоединяли коннектор-плюс. После 20 мин перфузии раствором с высоким содержанием Ca^{2+} (5 ммоль/л), сердце подвергалось стимуляции электрическими импульсами с помощью прибора STM 200-1 компании *Biopac Systems, Inc.* (California, USA) в течение 15 с.

Для оценки функциональных возможностей миокарда использовали коэффициент диастолической дисфункции, или «дефект диастолы» ($S_{\text{ГТТ}}$), вычисляемый по кривым динамики внутрижелудочкового давления. Площадь под кривой рассчитывали путем складывания площадей трапеций, которая равна произведению ее высоты на среднюю линию. Коэффициент $S_{\text{ГТТ}}$ выражали в у. е. [26].

Биохимические маркеры повреждения оценивали общепринятыми методами [21].

Изучение микропрепаратов, фотопротоколирование и морфометрия осуществляли с помощью микроскопа LeicaDM 4000B, оснащенного системой видеорегистрации и программным обеспечением для архивирования и анализа изображений «Leica Application Suite Version 3.8.0». Проводили измерение диаметров кардиомиоцитов в средней части на строго продольных срезах.

Результаты исследования и их обсуждение

Доксорубициновая миокардиопатия характеризовалась снижением показателей сократительной способности миокарда (табл. 1).

Проведение функциональной пробы с высокочастотной стимуляцией выявило развитие «дефекта диастолы» (рис. 1, а), а $S_{\text{ГТТ}}$ увеличивалась до $8,3 \pm 0,3$ у. е. по сравнению с интактными животными ($1,4 \pm 0,1$ у. е.) в 8 раз (рис. 1, б).

Кроме указанных параметров, исследовался объем коронарной перфузии. Весь перфузат, подающийся под постоянным давлением 80 мм вод. ст., проходит через систему коронарных артерий и непрерывно стекает в чашку для сердца, а из чашки – по шпунту в мерную колбу. В нашем эксперименте мы измеряли скорость оттекающего из чашки перфузата. Оказалось, что в нашей модели патологии при возрастании диастолической контрактуры (дефект диастолы)

объем коронарной перфузии снижается пропорционально увеличению диастолического давления. Коронарная перфузия почти полностью прекращается при возрастании диастолического давления выше 40 мм рт. ст.

Способность доксорубина приводить к повреждению клеточных мембран оценивали по изменению активности КФК-МВ и ЛДГ в гомогенизате. Введение доксорубина способствовало повышению содержания КФК-МВ и ЛДГ в 7,1 и 8 раз соответственно относительно интактной группы (табл. 2).

С целью подтверждения функционально-биохимических показателей, отражающих развитие кардиомиопатии на фоне доксорубина, были проведены морфологические исследования.

В ходе выполнения эксперимента в сердцах животных контрольной группы были обнаружены гипертрофия кардиомиоцитов левого желудочка и увеличение размеров ядер и диаметра кардиомиоцитов по сравнению с интактными животными (рис. 2; 3).

Признаком кардиомиопатии является гипертрофия стенок артерий сердца, толщина которых достигала $26,5 \pm 0,5$ мкм (по сравнению с толщиной стенок сосудов интактных животных – $10,3 \pm 0,8$ мкм). Нередко при этом гипертрофированные сосуды претерпевали морфологические изменения, свидетельствующие о развитии кардиомиопатии. В ходе выполнения эксперимента в сердцах животных контрольной группы были обнаружены гипертрофия кардиомиоцитов левого желудочка и увеличение размеров их ядер по сравнению с интактными животными: $17,3 \pm 0,4$ мкм – контроль и $8,1 \pm 0,3$ мкм – интактная группа. Таким образом, результаты морфологических исследований обнаружили, что моделирование доксорубициновой кардиомиопатии на 2-е сутки приводит к яркой гипертрофии кардиомиоцитов и увеличению диаметра кардиомиоцитов.

Изучаемые соединения С7070 (1 мг/кг), ССК-77 (27,6 мг/кг/сутки) и ССК-497 (58,1 мг/кг/сутки) проявили кардиопротективный эффект на доксорубициновой модели патологии, что выражается в снижении коэффициента диастолической дисфункции ($S_{\text{ГТТ}}$) до значений $1,5 \pm 0,1$; $2,1 \pm 0,2$ и $3,3 \pm 0,1$ (у. е.) соответственно по сравнению с группой контроля – $8,3 \pm 0,1$ у. е. На фоне введения субстанций нормализовались биохимические и морфологические

Таблица 1

Влияние доксорубина (20 мг/кг) на показатели сократительной функции сердца крыс при доксорубициновой кардиомиопатии ($M \pm m$; $n=10$)

Table 1

The effect of doxorubicin (20 mg/kg) on indices of contractile function of the heart of rats with doxorubicin cardiomyopathy ($M \pm m$; $n=10$)

Группа животных	ЛЖД	$+dp/dt_{\text{max}}$	$-dp/dt_{\text{max}}$	ЧСС
Интактные	$87,3 \pm 9,2^*$	$1423,0 \pm 122,2^*$	$-1265,2 \pm 173,2^*$	$248,0 \pm 32,1$
Доксорубин (20 мг/кг) – контроль	$64,5 \pm 11,2^{**}$	$1025,7 \pm 114,3^{**}$	$-931,1 \pm 159,4^{**}$	$247,0 \pm 29,4$

Примечание: ЛЖД – левожелудочковое давление (мм рт. ст.); $+dp/dt_{\text{max}}$ – максимальная скорость сокращения (мм рт. ст./с); $-dp/dt_{\text{max}}$ – максимальная скорость расслабления (мм рт. ст./с); ЧСС – частота сердечных сокращений (уд./мин); доксорубин вводили внутривенно за 48 ч до эксперимента; ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

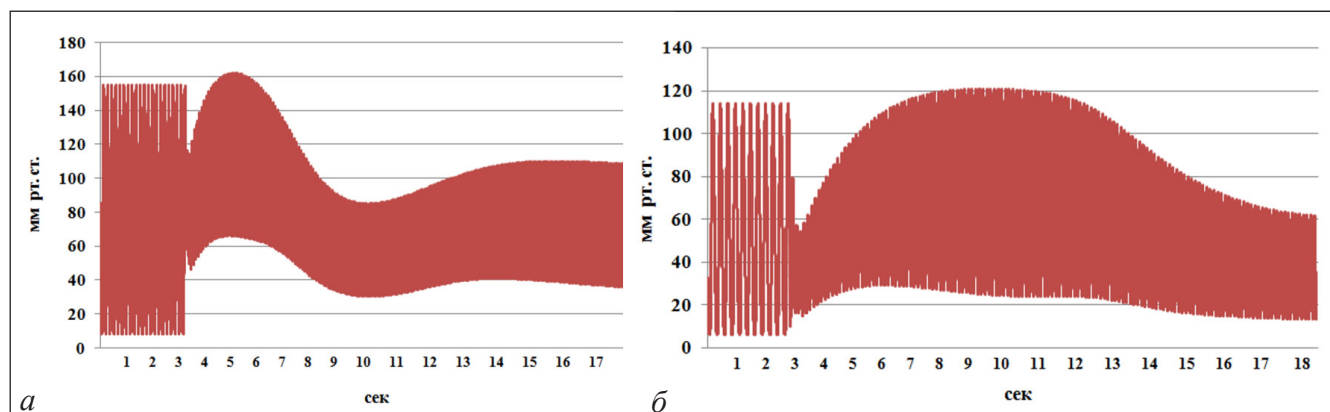


Рис. 1. Нагрузочная проба с субмаксимальной электростимуляцией изолированного по Лангендорфу сердца крысы с доксорубициновой миокардиопатией. Динамика давления в левом желудочке (мм рт. ст.) с навязыванием сердцу учащенного ритма сокращений (480 уд./мин) в течение 15 с. Концентрации Ca^{2+} в перфузате – 5 ммоль/л.

Доксорубин (20 мг/кг) однократно за 48 ч (а). Интактная группа (б)

Fig. 1. Exercise tolerance test under submaximal electrical stimulation of a rat heart isolated by Langendorf. Ca^{2+} concentration in perfusate – 5 mmol/L. Intact group. Pressure profile in the left ventricle (mmHg) at imposing quickened heartbeat (480 bpm) within 15 sec. Ca^{2+} concentration in perfusate – 5 mmol/L. Doxorubicin (20 mg/kg) given at a single dose within 48 hours (a). Intact group (b)

показатели (табл. 2). Кардиопротекторы, согласно своей активности, расположились в следующей последовательности: эналаприлат (5 мг/кг), карведилол (30 мг/кг), верапамил (5 мг/кг) (табл. 2).

Таким образом, производное гетероциклических аминокислот С7070 (1 мг/кг) и производные 5-гидроксиникотиновой кислоты ССК-77 (27,6 мг/кг/сутки) и ССК-497 (58,1 мг/кг/сутки) проявляют кардиопротекторную активность при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии на изолированном по Лангендорфу сердце крысы.

Одна из предполагаемых причин доксорубициновой кардиомиопатии связана с влиянием на обмен железа: антрациклины связываются с ионами Fe^{2+} , что приводит к образованию гидроксильного радикала и способствует высвобождению ионов Fe^{2+} из ферритина, еще больше усугубляя окислительный стресс [19].

Таким образом, возникновение в цитоплазме клеток условий для хелатирования или окисления ионов двухвалентного железа Fe^{2+} в каталитически неактивное состояние ионов Fe^{3+} , приводящих к снижению действующей концентрации гидроксильных

Таблица 2

Влияние С7070, ССК-77 и ССК-497, эналаприлата, карведилола, верапамила на показатели $S_{\text{ИТТ}}$ (у. е.), КФК-МВ (МЕ/л), ЛДГ (МЕ/л), диаметр кардиомиоцитов (мкм) на фоне доксорубициновой (20 мг/кг однократно за 48 ч) кардиомиопатии ($M \pm m$; $n=10$)

Table 2

The effect of С7070, ССК-77 and ССК-497, enalaprilat, carvedilol, verapamil on the $S_{\text{ИТТ}}$ (conditional units), CPK-MB (IU/L), LDH (IU/L), diameter of cardiomyocytes (μm) against doxorubicin (20 mg/kg once in 48 hours) of cardiomyopathy ($M \pm m$; $n=10$)

Группа	$S_{\text{ИТТ}}$ у. е.	КФК-МВ, МЕ/л	ЛДГ, МЕ/л	Диаметр кардиомиоцитов, мкм
Интактные животные	1,4±0,1	98,0±11,8*	263,0±24,9*	8,1±0,3*
Доксорубин (20 мг/кг) – контроль	8,3±0,3	740,0±13,6**	1583,0±30,6**	17,3±0,4**
Доксорубин (20 мг/кг) + С7070 (1мг/кг)	1,5±0,1	276,3±18,5**	693,1±26,5**	10,1±0,2**
Доксорубин (20 мг/кг) + ССК-77 (27,6 мг/кг/сутки)	2,1±0,2	284,3±16,1**	726,0±38,2**	10,8±0,3**
Доксорубин (20 мг/кг) + ССК-497 (58,1 мг/кг/сутки)	3,3±0,1	345,4±17,8**	821,5±27,4**	11,5±0,2**
Доксорубин (20 мг/кг) + эналаприлат (5 мг/кг)	4,1±0,1	399,1±10,1*	987,5±26,6*	12,6±0,2*
Доксорубин (20 мг/кг) + карведилол (30 мг/кг)	4,6±0,2	484,3±12,7*	1027±21,3*	12,9±0,3*
Доксорубин (20 мг/кг) + верапамил (5 мг/кг)	5,7±0,3	601,4±9,8*	1216,8±19,4*	14,2±0,4*

Примечание: ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

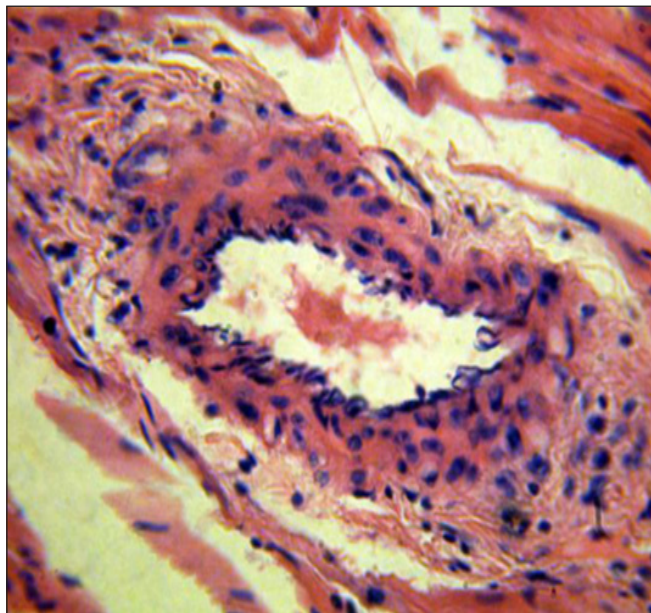


Рис. 2. Миокард крысы на фоне доксорубина (20 мг/кг)

Fig. 2. The myocardium of rat on the background of doxorubicin (20 mg/kg)

радикалов, создает условия для достижения микромолярных концентраций АФК в цитоплазме клеток [19, 20]. Вещества, обладающие антиоксидантной активностью, играют важную роль в регуляции свободно-радикальных механизмов. В качестве примера такой схемы можно предположить, что ССК-77 и ССК-497 обладают свойством хелатора Fe^{2+} и окислителя Fe^{2+} в Fe^{3+} [26]. Кроме этого, контроль за концентрацией Fe^{2+} может иметь определенное значение и в регуляции свободно-радикальных реакций – перекисного окисления липидов, инактивации белков и нуклеиновых кислот. Развитие свободно-радикальных патологий обусловлено двумя основными причинами: увеличением уровня продукции первичных и вторичных радикалов-инициаторов и участников свободно-радикальных реакций (СРР) и появлением катализаторов СРР в основном ионов Fe^{2+}

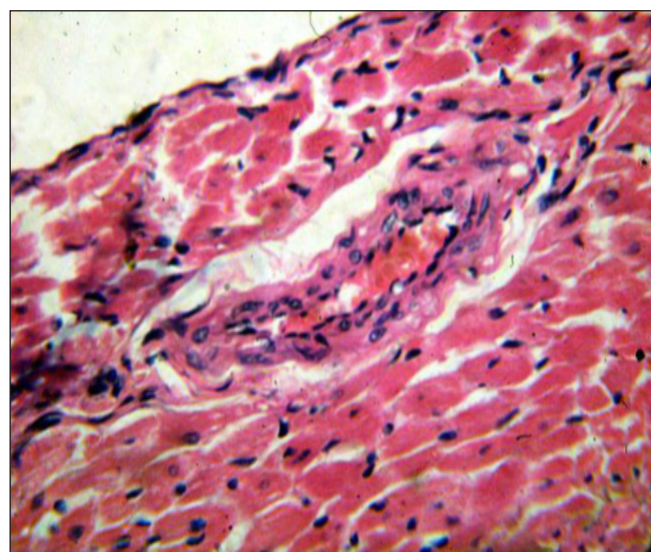


Рис. 3. Миокард интактной крысы

Fig. 3. The myocardium of the intact rat

(стадия разветвления цепей окисления). Отсюда следует, что ингибирование СРР может осуществляться как за счет улавливания свободных радикалов, так и за счет элиминации каталитически активных ионов Fe^{2+} . Последнее особенно важно при патологиях, для которых характерно нарушение целостности кровеносных сосудов – инсульты, желудочные кровотечения, раны. Производные 5- гидроксиникотиновой кислоты, обладая свойством хелатирования Fe^{2+} и окисления Fe^{2+} в Fe^{3+} , могут ингибировать катализ СРР и тем самым тормозить свободно-радикальное окисление [20].

Второй точкой приложения кардиопротекторной активности изучаемых субстанций может являться глутатион. Содержание в организме дисульфидной формы глутатиона GSSG в норме в тканях и крови млекопитающих поддерживается на уровнях, во много раз более низких, чем для GSH. Окислительный стресс может привести к существенному накоплению GSSG в печени и выбросу его в кровь. Повышение содержания GSSG в плазме крови, в свою очередь, может вызвать окисление тиоловых групп белков базолатеральных мембран клеток ткани и их инактивацию. Основным механизмом, вызывающим истощение функциональных возможностей системы глутатиона при доксорубициновой модели патологии, является угнетение активности ферментов восстановления глутатиона из окисленной формы (глюкоза-6-фасфатдигидрогеназа), что приводит к критическому падению восстановленного глутатиона, а затем к снижению активности глутатионзависимых ферментов антирадикальной защиты, активации свободно-радикальных процессов и к гибели кардиомиоцитов. В качестве направленной фармакологической защиты кардиомиоцитов патогенетически оправдано использование препаратов, действие которых направлено на коррекцию состояния системы глутатиона [27]. Одним из таких направлений может являться компенсация части антиоксидантной нагрузки, приходящейся на системы глутатиона. В качестве таких препаратов могут быть предложены производные 5-гидроксиникотиновой кислоты. Есть сведения, что антрациклины повреждают не только сердечную мышцу, но и сосуды, влияя на их тонус путем изменения гомеостаза ионов Ca^{2+} , экспрессии мембранных белков, активности ферментов, вовлеченных в процесс сокращения гладких мышц. Кроме того, отмечено токсическое действие этих цитостатиков на эндотелий сосудов, о чем свидетельствует выявленное многими авторами повышение уровня эндотелина-1 и снижение оксида азота в плазме крови больных, получающих эти препараты [10]. Можно предположить, что С7070 оказывает влияние на внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} , что обеспечивает улучшение сократительной способности эндотелиоцитов. Данное обстоятельство позволяет говорить об определенной эндотелиопротективной активности данного соединения. Кроме того, активируя имидазолиновые рецепторы, производное гетероциклических аминокислот С7070 способствует ингибированию Na^+/H^+ -ионообменных каналов, что может обеспечивать кардиопротекцию при повреждении миокарда. Препарат С7070, благодаря своей

аффинности к периферическим имидазолиновым рецепторам, способен контролировать все возможные патогенетические механизмы развития токсической кардиомиопатии.

Выводы

1. Производные гетероциклических аминокислот (С7070 (1 мг/кг)) и 5-гидроксиникотиновой кислоты (ССК-77 (27,6 мг/кг/сутки) и ССК-497 (58,1 мг/кг/сутки)) оказывают кардиопротекторное действие при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии.

2. Наиболее информативным показателем оказался коэффициент $S_{\text{ГП}}$, отражающий динамику площади под кривой внутрижелудочкового давления. Данный коэффициент позволяет оценить степень повреждения миокарда при моделировании его различными способами, а также кардиопротективные эффекты различных сердечно-сосудистых средств. Подтверждением кардиопротекторной активности С7070, ССК-77 и ССК-497 стало снижение уровня маркеров повреждения КФК-МБ и ЛДГ и диаметра кардиомиоцитов.

3. Кардиопротекторы и изучаемые субстанции по активности расположились в следующей последовательности от максимальной к минимальной: С7070 (1 мг/кг), ССК-77 (27,6 мг/кг/сутки) и ССК-497 (58,1 мг/кг/сутки), эналаприлат (5 мг/кг), карведилол (30 мг/кг), верапамил (5 мг/кг), что позволяет рекомендовать дальнейшее изучение новых субстанций.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interests.

Литература / References

1. Гуманова Н. Г., Артюшкова Е. Б., Метельская В. А. и др. Влияние антиоксидантов Q510 и резвератрола на регуляторную функцию эндотелия у крыс с моделированной артериальной гипертензией // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. – 2007. – Т. 143. – № 6. – С. 678–681 [Gumanova NG, Artyushkova EB, Metel'skaya VA, et al. Effect of antioxidants p Q510 and resveratrol on regulatory function of the endothelium in rats with modeled arterial hypertension. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007; 143 (6):678–681. Doi: 10.1007/s10517-007-0212-x (In Russ)].
2. Корокин М. В., Пашин Е. Н., Бобраков К. Е. и др. Изучение эндотелиопротекторного и коронарного действия 3-оксипиридина // Кубан. науч. мед. вестн. – 2009. – № 4. – С. 104–108 [Korokin MV, Pashin EN, Bevabakov K.E., et al. Studying endothelioprotection and coronary action of derivatives 3-oksipiridin. *Kuban Research Medical Bulletin*. 2009; (4):104–108 (In Russ)].
3. Матяш М. Г., Кравчук Т. Л., Высоцкая В. В. и др. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления // Сибир. онколог. журн. – 2008. – № 6. – С. 66–75 [Matyash MG, Kravchuk TL, Vysotskaya VV, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations. *Siberian Oncological Journal*. 2008; (6):66–75 (In Russ)].
4. Скачилова С. Я., Кесарев О. Г., Даниленко Л. М. и др. Фармакологическая коррекция L-NAME индуцированного дефицита оксида производными 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата // Науч. результат: фармакол. и клин. фармакол. – 2016. – Т. 2. – № 1. – С. 36–41 [Skachi-

lova S.Y., Kesarev O.G., Danilenko Pharmacological correction of L-NAME-induced oxide deficiency with derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 2. (1):36–41. doi: 10.17816/pavlovj2015435–38 (In Russ)].

5. Тарасова А. П., Даниленко Л. М., Татаренкова И. А. и др. Оценка кардиопротекторных эффектов инкретиномиметиков эксенатид и вилдаглиптина в эксперименте // Науч. результат: фармакол. и клин. фармакол. – 2017. – Т. 3. – № 2. – С. 57–63 [Tarasova A.P., Danilenko L.M., Tatarenkova I. A., et al. Evaluation of cardioprotective effects of the incretinmimetics exenatide and vildagliptin in the experiment. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2017; 3(2):57–63. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57–63 (In Russ)].

6. Фролова О. Г., Гладченко М. П., Артюшкова Е. Б. и др. Проблема кардиотоксичности цисплатина и возможности преодоления с использованием иммобилизованной формы цисплатина и цитопротектора // Соврем. проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25319> [Frolova OG, Gladchenko MP, Artyushkova EB, et al. The problem of cardiac toxicity of cisplatin and the possibility of overcoming with the use of an immobilized form of cisplatin and a cytoprotector. *Modern problems of science and education*. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25319>. 2016; (5) (In Russ)].

7. Цепелева С. А., Покровский М. В., Покровская Т. Г. и др. Кардио- и эндотелиопротективные эффекты ингибитора аргиназы L-норвалина при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота // Кубан. науч. мед. вестн. – 2011. – № 4. – С. 185–188 [Tsepeleva S.A., Pokrovskii M.V., Pokrovskaya T.G., et al. Cardio- and endothelioprotective effects of arginase inhibitor L-norvalin at modelling L-NAME induced deficiency of nitric oxide. *Kuban Research Medical Bulletin*. 2011; 4:185–188 (In Russ).]

8. Черноморцева Е. С., Покровский М. В., Покровская Т. Г. и др. Экспериментальное изучение кардиопротекторного и эндотелиопротекторного действия макролидов и азолидов // Эксперимент. и клин. фармакол. – 2009. – Т. 72. – № 2. – С. 29–31 [Chernomortseva ES, Pokrovskii MV, Pokrovskaya TG et al. Experimental study of cardioprotective and endothelioprotective action of macrolides and azalides. *Experimental and clinical pharmacology*. 2009; 72(2): 29–31 (In Russ)].

9. Armstrong SC. Anti-oxidants and apoptosis: attenuation of doxorubicin induced cardiomyopathy by carvedilol. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2004; 37: 817–821. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.07.001.

10. Corna G., Santambrogio P., Minotti G., Cairo G. Doxorubicin paradoxically protects cardiomyocytes against iron-mediated toxicity: role of reactive oxygen species and ferritin. *J. Biol. Chem*. 2004; 279:13738–13745. doi: 10.1074/jbc.m310106200.

11. Danilenko LM, Pokrovskii MV. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate: new concept of realization of cardioprotective effect. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014; 5 (6):1419–1422. doi: 10.17816/pavlovj2015435–38.

12. Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, Joenje H. Doxorubicin (Adriamycin): A Critical Review of Free Radical-Dependent Mechanisms of Cytotoxicity. *Pharmacol Ther*. 2000; 47:219–231. Doi: 10.1016/0163-7258(90)90088-j (in English).

13. Kochkarov VI, Molchanova OV, Pokrovskii MV. et al. Endothelium-protective action of thioctic acid and rosuvastatin combination at concomitant hypoestrogen and L-Name-induced deficit of nitric oxide. *Research Journal of*

Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences. 2014; 5 (5):1054-1057.

14. Lebrecht D, Geist A, Ketelsen U. P et al. Dexrazoxane prevents doxorubicin-induced long-term cardiotoxicity and protects myocardial mitochondria from genetic and functional lesions in rats. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 151:771–778. doi: 10.1038/sj.bjp.0707294.

15. Machado V, Cabral A, Monteiro P et al. Carvedilol as a protector against the cardiotoxicity induced by anthracyclines (doxorubicin). *Rev. Port. Cardiol.* 2008; 27:1277–1296.

16. Matjash MG, Kravchuk TL, Vysockaja VV et al. Ne-antraciklinovaja kardiotsikhnost. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009; 5:73–82.

17. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56:185–229. doi: 10.1124/pr.56.2.6.

18. Mukhopadhyay P, Rajesh M, Bótkai S et al. Role of superoxide, nitric oxide, and peroxynitrite in doxorubicin-induced cell death in vivo and in vitro. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 296:1466–1483. doi: 10.1152/ajpheart.00795.2008.

19. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes*. 2009; 58(4):975–983. doi: 10.2337/db08-1193.

20. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 52 (6):1213–1225. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.006.

21. Ohkawa H, Ohidhi N., Yagi K. Assay for peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95:351–358. doi: 10.1016/0003-2697(79)90738-3.

22. Popelova O, Sterba M, Simunek T. et al. Deferiprone does not protect against chronic anthracycline cardiotoxicity in vivo. *Pharmacol Exp. Ther.* 2008; 326(1):259–269. doi: 10.1124/jpet.108.137604.

23. Quiles JL, Huertas JR, Battino M. et al. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. *Toxicology*. 2002; 180:79–95. doi: 10.1016/s0300-483x(02)00383-9.

24. Simunek T, Sterba M, Popelova O, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep.* 2009; 61 (1):154–71. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70018-0.

25. Spallarossa P, Garibaldi S., Altieri P. et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004; 37: 837–846. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.024.

26. Vavrova A, Popelov O, Sterba M et al. In vivo and in vitro assessment of the role of glutathione antioxidant system in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Arch Toxicol.* 2011; 85 (5):525–535. doi: 10.1007/s00204-010-0615-8.

27. Vivenza D, Feola M, Garrone O et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and the glutathione S-transferase Mu, Pi and Theta gene polymorphisms in cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy for breast carcinoma. *Int J Biol Markers*. 2013; 28(4):336–347. doi: 10.5301/jbm.5000041.

28. Vives-Bauza C. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010. Vol. 107№. P.378–383. doi: 10.4161/auto.6.5.12068.

29. Zhang Y.-W., Shi J., Li Y.-J., Wei L. Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2009; 57 (6):435–445. doi: 10.1007/s00005-009-0051-8.

Информация об авторах

Покровский М. В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ», e-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru.

Даниленко Л. М. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ», e-mail: miladanilenko@yandex.ru.

Колесниченко П. Д. – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ», e-mail: kolesnichenko_p@bsu.edu.ru.

Довгань А. П. – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ», e-mail: dovgan@bsu.edu.ru.

Тимохина А. С. – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ», e-mail: 1214895@bsu.edu.ru.

Котельникова А. С. – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ», e-mail: 780872@bsu.edu.ru.

Author information

Pokrovskiy M. V. – Doctor of Medical Sciences, Professor Department of Pharmacology and Clinical pharmacology Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod National Research University», e-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru.

Danilenko L. M. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, department of Pharmacology Department of Pharmacology and Clinical pharmacology Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod National Research University», e-mail: miladanilenko@yandex.ru.

Kolesnichenko P. D. – Candidate of Medical Sciences; junior research fellow (JRF) Department of Pharmacology and Clinical pharmacology Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod National Research University», e-mail: kolesnichenko_p@bsu.edu.ru.

Dovgan A. P. – assistant Department of Pharmacology and Clinical pharmacology Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod National Research University», e-mail: dovgan@bsu.edu.ru.

Timokhina A. S. – Postgraduate student Department of Pharmacology and Clinical pharmacology Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod National Research University», e-mail: 1214895@bsu.edu.ru.

Kotelnikova A. S. – Postgraduate student Department of Pharmacology and Clinical pharmacology Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod National Research University», e-mail: 780872@bsu.edu.ru.