

БИОЛОГИЯ

УДК 591.112.2

ВЛИЯНИЕ ГИДРОХЛОРИДА 4-(2-МЕТИЛ-1Н-ИМИДАЗОЛ-1-ИЛ-МЕТИЛ)-БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ И ЕГО ПРЕКУРСОРОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА КРЫС

Е. Н. Батанова, Р. А. Зайнулин, И. Д. Романова

В настоящей работе представлены результаты экспериментов, в которых было изучено влияние растворов гидрохлорида 4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил-метил)-бензойной кислоты и его прекурсоров (имидазола и бензойной кислоты) на функциональное состояние сердца крыс. Изучались такие параметры электрокардиограммы, как величина зубцов P, R, продолжительность интервалов R-R, P-Q, Q-T, комплекса QRS, а также частота сердечных сокращений.

Ключевые слова: бензойная кислота, имидазол, электрокардиограмма, частота сердечных сокращений.

Деятельность сердечно-сосудистой системы обеспечивает непрерывную циркуляцию крови в организме в постоянно изменяющихся условиях внешней и внутренней среды. Благодаря кровообращению достигается интеграция различных функций организма и его участие в различных адаптационных процессах. Сердце за счет своей насосной деятельности обеспечивает продвижение крови по сосудам. Его гемодинамическая производительность является одним из решающих факторов, определяющим интенсивность кровотока и, следовательно, уровень снабжения органов и тканей кислородом и питательными веществами. Сбои в сердечной деятельности влекут за собой серьезные последствия для всего организма.

Вещества, содержащие в структуре своих молекул азольное кольцо, обладают рядом регулирующих действий на сердечно-

сосудистую систему, таких как гипотензивное, аритмическое и инотропное, но, в то же время, являются достаточно токсичными. Результаты экспериментальных исследований и клинические наблюдения показали, что такие соединения могут вызывать негативные реакции у человека и животных в виде нарушений сердечно-сосудистой системы.

Экспериментально было доказано, что имидазол оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему, угнетает кортикальные нейроны, облегчает нервно-мышечную передачу (увеличивает вероятность высвобождения медиатора), понижает температуру, усиливает действие анальгетиков и анестетиков, увеличивает силу сердечных сокращений, подавляя секрецию желудочного сока. Действие имидазола связывают с его активирующим влиянием на фосфодиэстеразу – фермент, разрушающий циклический 3', 5'-аденозинмонофосфат [1].

Известно также, что производные бензойной кислоты нашли широкое применение в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов. Среди них известны соединения, обладающие антисептическим, антибластическим, противовоспалительным, противоязвенным, психотропным, антибактериальным и другими свойствами [2]. Предполагается, что определенную роль в активности исследуемого вещества играют имидазолиновые рецепторы.

© Батанова Е. Н., Зайнулин Р. А., Романова И. Д., 2015.

Батанова Елена Николаевна

(elena-batanova@mail.ru),

магистрант биологического факультета;

Зайнулин Руслан Анасович

(tedd@mail333.com),

доцент кафедры физиологии человека и животных;

Романова Ирина Дмитриевна

(romanova_id@mail.ru)

доцент кафедры физиологии человека и животных

Самарского государственного университета,

443011, Россия, г. Самара, ул. Академика Павлова, 1.

Активация имидазолиновых рецепторов приводит к увеличению синтеза арахидоновой кислоты и ингибированию Na^+ / H^+ -ионообменных каналов. Есть основания предполагать, что имидазолиновые рецепторы относятся к семейству нейроцитокининовых [3]. Активация центральных H_1 -рецепторов приводит к снижению артериального давления и уменьшению частоты сердечных сокращений вследствие центрального подавляющего воздействия на симпатическую нервную систему. Таким образом, по своей функции они аналогичны центральным α_2 -адренорецепторам продолговатого мозга и рядом авторов рассматриваются как аллостерическая модификация α_2 -рецепторов [3].

Имидазолиновые рецепторы разных типов локализованы в центральной и периферической нервной системе, а также в сердце, почках, желудке, поджелудочной железе, печени, толстом кишечнике, плаценте, предстательной железе. Эти рецепторы вовлечены в реакции сердечно-сосудистой системы, регуляцию внутриглазного давления, контроль секреции соляной кислоты в желудке, высвобождение инсулина, модуляцию ноцицептивных ответов.

Целью настоящего исследования было изучение влияния гидрохлорида 4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил-метил)-бензойной кислоты и его прекурсоров (имидазола и бензойной кислоты) на функциональное состояние сердца крысы. Ранее мы исследовали биологическое действие гидрохлорида 4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил-метил)-бензойной кислоты разной концентрации [4].

Условия и методы исследования

Исследования проводили на 18 нелинейных половозрелых самках крыс массой 230–260 г, наркотизированных нембуталом (72 мг/кг внутривенно). Животных делили на три опытные группы по 6 животных в каждой для изучения биологического действия трех различных веществ: 10^{-4} М растворов гидрохлорида 4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил-метил)-бензойной кислоты, имидазола и бензойной кислоты. Растворы веществ вводили внутривенно в объеме 1 мл. В качестве контроля экспериментальным животным делали внутривенные инъекции физиологического раствора в том же объеме.

У всех животных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) на фоне действия исследуемых веществ через 5, 10, 15, 20, 25 и 30 минут после начала эксперимента. Запись ЭКГ проводили на электрокардиографе Альтон – 03М2 при помощи стальных игольчатых электродов.

Определяли следующие показатели электрической активности сердца крыс: величину зубцов P, R, продолжительность характерных интервалов R–R, P–Q, Q–T, комплекса Q–R–S, а также частоту сердечных сокращений. По динамике колебаний временных и амплитудных параметров кривой электрической активности сердечной мышцы судили о кардиотропных свойствах исследуемого соединения. Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически с помощью пакета программ Sigma Stat 12.0. Все данные представлены как средние арифметические значения. Для построения графиков пользовались программным пакетом Sigma Plot.

Статистически значимым считались изменения с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ ЭКГ, зарегистрированных при введении 10^{-4} М раствора гидрохлорида 4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил-метил)-бензойной кислоты (рис. 1), позволил выявить характерные изменения амплитудных и временных параметров.

Частота сердечных сокращений имела тенденцию уменьшаться, статистически значимые изменения зарегистрированы на 5-й и 25-й минутах эксперимента и составили $7,5 \pm 2,2$ % ($p < 0,01$) и $8,5 \pm 2,6$ % ($p < 0,01$) соответственно.

Величина зубца R, отражающего пространство возбуждения по основанию желудочков сердца, имела тенденцию к увеличению. Максимальные статистически значимые изменения зарегистрированы на 5-й и 25-й минутах и составили $9,5 \pm 4,4$ % ($p < 0,05$) и $24,0 \pm 10,0$ % ($p < 0,05$) соответственно. В свою очередь зубец P, отражающий возбуждение предсердий сердца, увеличивался в ходе всего эксперимента. Максимальные изменения наблюдались на 15-й минуте и составили $45,5 \pm 19,3$ % ($p < 0,05$). Интервал R–R имел тенденцию к увеличению, статистически значимые изменения вы-

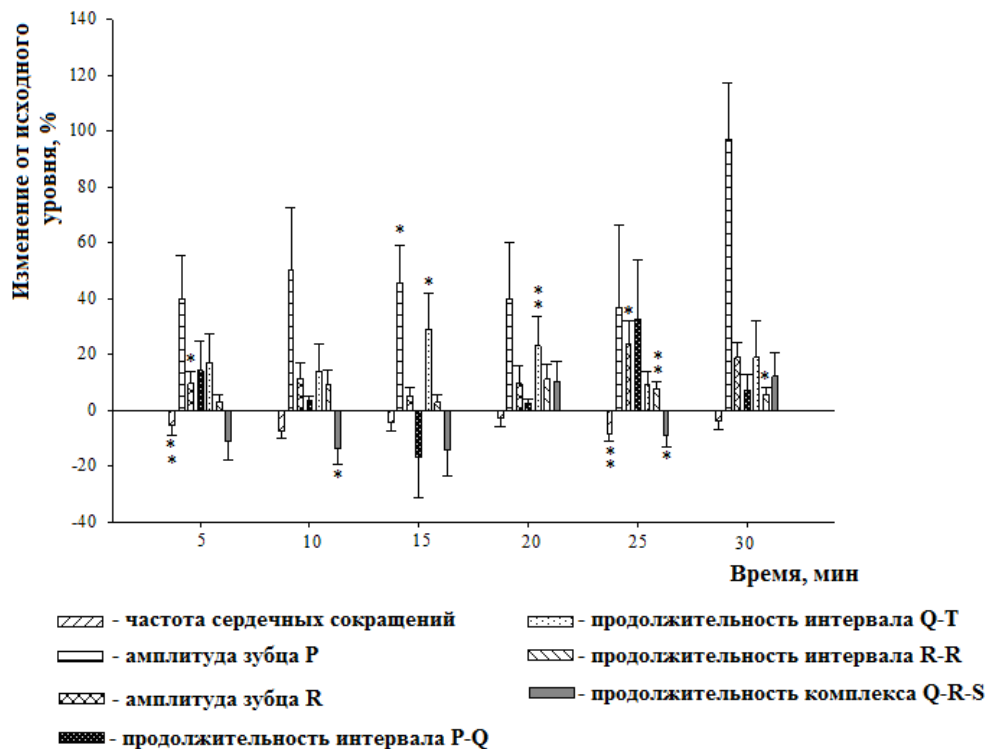
явлены на 25-й и 30-й минутах и составили $7,5 \pm 2,5 \%$ ($p < 0,01$) и $5,6 \pm 3,3 \%$ ($p < 0,05$). Продолжительность интервала Q–T увеличивалась, максимальные изменения составили $28,8 \pm 13,3 \%$ ($p < 0,05$) на 15-й минуте и $23,0 \pm 10,5 \%$ ($p < 0,05$).

В следующих сериях экспериментов изучались кардиотропные эффекты прекурсоров исследуемого соединения: имидазола и бензойной кислоты, растворы которых тестировались в концентрации 10^{-4} М.

При тестировании 10^{-4} М раствора имидазола (рис. 2) выявлены следующие изменения. Частота сердечных сокращений увеличилась на 30-й минуте эксперимента. Изменения составили $12,2 \pm 4,2 \%$ ($p < 0,05$). Зубец R увеличивался в ходе всего эксперимента. Статистически значимые изменения составили $24,3 \pm 10,8 \%$ ($p < 0,05$) на 10-й минуте, $17,8 \pm 6,7 \%$ ($p < 0,05$) на 15-й минуте, $20,1 \pm 6,9 \%$ ($p < 0,05$) на 20-й минуте, $18,7 \pm 4,9 \%$ ($p < 0,01$) на 25-й минуте и $20,1 \pm 4,1 \%$ ($p < 0,001$) на 30-й минуте эксперимента. Это может свидетельствовать о нарушении распространения возбуждения по на-

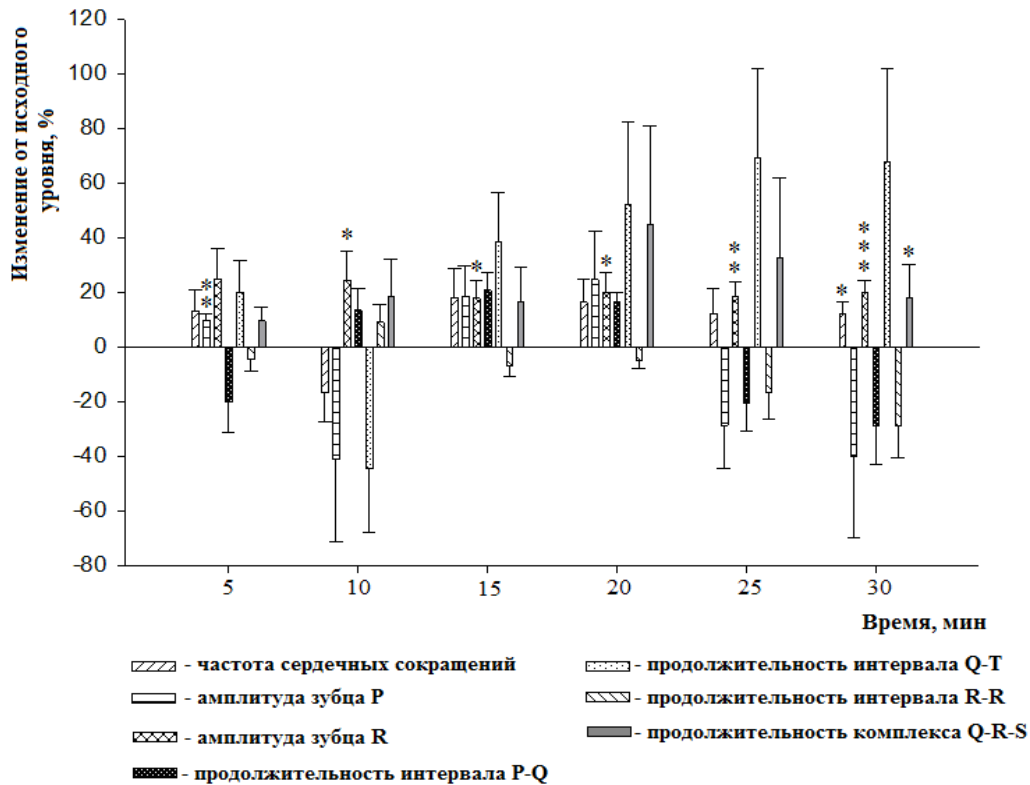
ружной поверхности желудочков. Величина зубца Р в целом увеличивалась. Максимальное статистически значимое изменение зарегистрировано на 5-й минуте и составило $9,8 \pm 2,3 \%$ ($p < 0,01$). Интервал Q–R–S также претерпевал изменения в сторону увеличения. Максимальные изменения наблюдались на 30-й минуте и составили $17,9 \pm 20,1 \%$ ($p < 0,05$).

При исследовании действия 10^{-4} М раствора бензойной кислоты наблюдались следующие изменения (рис 3). Частота сердечных сокращений имела тенденцию к увеличению и достигла статистически значимых результатов на 15-й, 20-й, 25-й и 30-й минутах эксперимента. Изменения составили $26,9 \pm 10,6 \%$ ($p < 0,05$), $35,0 \pm 14,5 \%$ ($p < 0,05$), $37,0 \pm 15,1 \%$ ($p < 0,05$) и $35,8 \pm 15 \%$ ($p < 0,05$) соответственно. Зубец Р уменьшался в ходе всего эксперимента, однако значимые изменения отмечены на 10-й, 15-й, 25-й и 30-й минутах эксперимента и составили на 10-й минуте $69,3 \pm 22,9 \%$ ($p < 0,05$), на 15-й минуте $82,4 \pm 15,5 \%$ ($p < 0,001$), на 25-й минуте $83,5 \pm 16,5 \%$ ($p < 0,001$) и на 30-й минуте $84,2 \pm 15,8 \%$ ($p < 0,001$).



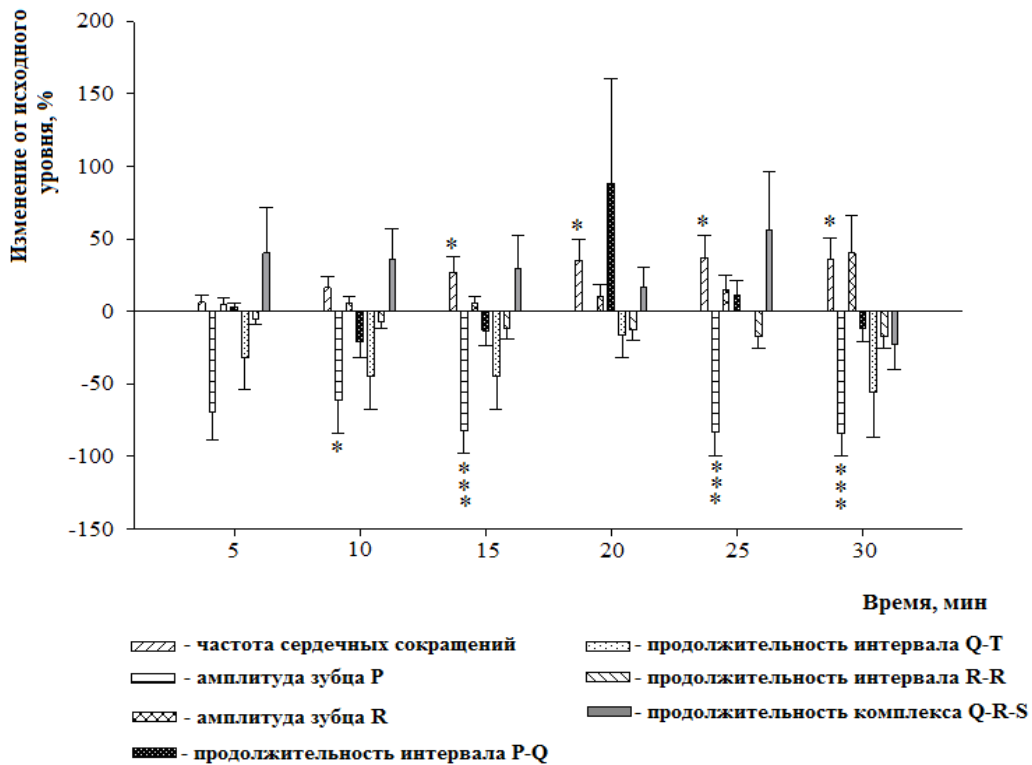
Примечание. Отличия от исходного уровня статистически достоверны с уровнем значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Рис 1. Динамика изменений показателей электрической активности сердца на фоне действия 10^{-4} М раствора гидрохлорида 4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил-метил)-бензойной кислоты



Примечание. Отличия от исходного уровня статистически достоверны с уровнем значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Рис 2. Динамика изменений показателей электрической активности сердца на фоне действия 10^{-4} М раствора имидазола



Примечание. Отличия от исходного уровня статистически достоверны с уровнем значимости: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

Рис 3. Динамика изменений показателей электрической активности сердца на фоне действия 10^{-4} М раствора бензойной кислоты (в % от исходного уровня)

Анализ экспериментальных данных, полученных при изучении влияния гидрохлорида 4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил-метил)-бензойной кислоты на функциональное состояние сердца крыс, позволил выявить изменения как амплитудных, так и временных параметров ЭКГ.

Сложный характер изменений желудочкового комплекса Q–R–S, возможно, связан с тем, что охват возбуждением желудочков осуществляется посредством последовательной передачи возбуждения по элементам проводящей системы сердца [5].

Тенденция увеличения частоты сердечных сокращений в сочетании с урежением продолжительности сегмента P–Q, который соответствует проведению возбуждения через атрио-вентрикулярный узел, может свидетельствовать о нарушениях ритма сердечной деятельности.

Первое исследуемое нами вещество вызывало колебания величины желудочкового комплекса. Изменение амплитуды зубца R может свидетельствовать о нарушении распространения возбуждения по наружной поверхности желудочков. Величина зубца R, представляющего собой суммационное отображение прохождения синусового импульса по проводящей системе предсердий, изменялась нестабильно. В практической кардиологии подобная динамика изменений зубцов желудочкового комплекса встречается при некоторых патологических состояниях, характеризующихся снижением сократительной функции миокарда [6].

Продолжительность интервала Q–T, отражающего электрическую систолу сердца, стабильно увеличивалась, что является отражением развивающейся на фоне действия вещества синусовой брадикардии. Также хорошо известно, что интервал Q–T может удлиняться при применении блокаторов Na⁺-каналов, в частности новокаинамида, который является производным бензойной кислоты [7].

Подводя итог всему вышесказанному, можно сделать вывод о том, что гидрохлорид 4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил-метила)-бензойной кислоты оказывает негативное влияние на функциональное состояние сердца крыс, изменяя течение в нем электрических процессов и механические свойства. По литературным данным [8], реакция сердечно-

сосудистой системы на введение азольных производных является по сути интегративным ответом как на прямое действие веществ на сократительный миокард и проводящую систему сердца, так и на опосредованное влияние – через рефлекторные и гуморальные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы.

Вполне вероятно, что характер отмеченных в настоящей работе изменений (склонность к развитию брадикардии, нарушение возбудимости предсердий) свидетельствует о преобладании в действии нового производного имидазола и бензойной кислоты ваготонического компонента. Имеются сведения, согласно которым азольные производные влияют на периферические адренорецепторы, оказывая выраженное адреноблокирующее действие [9, 10].

Возбуждение I₁-имидазолиновых рецепторов в вентролатеральном отделе продолговатого мозга приводит к подавлению активности симпатических преганглионарных нейронов промежуточной зоны спинного мозга, что сопровождается угнетением активности симпатической нервной системы с уменьшением высвобождения катехоламинов из окончаний симпатических нейронов, уменьшением симпатической импульсации, идущей к сосудам и сердцу. Проявляется это снижением тонуса резистивных сосудов, снижением артериального давления и общего периферического сопротивления сосудов, умеренным уменьшением частоты сердечных сокращений, уменьшением выделения адреналина из мозгового вещества надпочечников, улучшением электрической стабильности миокарда [10].

Таким образом, дальнейшее исследование по синтезу фармацевтических препаратов с предполагаемыми кардиотропными свойствами должно вестись в направлении уменьшения их токсичности и повреждающего действия на миокард и проводящую систему сердца.

Заключение

Гидрохлорид 4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил-метил)-бензойной кислоты оказывает негативное влияние на функциональное состояние сердца крыс, на что указывают изменения характерных параметров электрокардиограммы.

Литература

1. Большая медицинская энциклопедия // М.: Советская энциклопедия, 1978. Т. 9. 80 с.
2. Дьенг Б., Николаев А. Я. Оценка гепатотоксического действия некоторых хлорнитропроизводных 2-хлор-3-нитробензойной кислоты // Вопросы медицинской химии 1983. Т. 29. № 6. С. 113–117.
3. Ernsberger P. The H-Imidazoline receptor and its cellular signaling pathways // *AnnNYAcadSci*. 1999. Vol. 881. P. 35–53.
4. Батанова Е. Н., Зайнулин Р. А., Романова И. Д. Влияние гидрохлорида 4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил-метил)-бензойной кислоты на функциональное состояние сердца крыс // Вестник молодых ученых и специалистов Самарского государственного университета. 2014. № 2 (5). С. 7–11.
5. Зудбинов Ю. И. Азбука ЭКГ и боли в сердце. Ростов-на-Дону: Феникс, 2014. 147 с.
6. Чазов Е. И., Боголюбов В. М. Нарушения ритма сердца. М.: Медицина, 1972. 248 с.
7. Шилов А. М., Мельник М. В. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения Q–T интервал: методическая рекомендация. Москва, 2001. 28 с.
8. Фатенков В. Н. Биомеханика сердца в эксперименте и клинике. М.: Медицина, 1990, 160 с.
9. Манухин Б. Н. Физиология адренорецепторов. М.: Наука, 1968. 236 с.
10. Хаютин В. М. Развитие представления о функции кардио-аортальной и синокаротидных зон // Физиол. журн. СССР. 1967. Т. 53. № 11. С. 1469–1475.

INFLUENCE OF THE HYDROCHLORIDE 4-(2-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL-METHYL)-BENZOIC ACIDS AND ITS PRECURSORS ON THE FUNCTIONAL CONDITION OF RATS HEART

E. N. Batanova, R. A. Zainulin, I. D. Romanova

In the present work, presented the results of experiments, in which influence of solutions of a hydrochloride 4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl-methyl)-benzoic acids and its precursors (imidazole and benzoic acid) on a functional condition of rat heart was studied. The parameters of the electrocardiogram like size of waves P, R, duration of intervals R-R, P-Q, Q-T, complex QRS, and heart rate were studied.

Key words: benzoic acids, imidazole, electrocardiogram, heart rate.

Статья поступила в редакцию 28.10.2015 г.

© Batanova E. N., Zainulin R. A., Romanova I. D., 2015.

Batanova Elena Nikolaevna

(elena-batanova@mail.ru),

undergraduate student of biological faculty;

Zainulin Ruslan Anasovich

(tedd@mail333.com),

docent of physiology of human and animal department;

Romanova Irina Dmitrievna

(romanova_id@mail.ru)

docent of physiology of human and animal department

of the Samara State University,

443011, Russia, Samara, Academic Pavlov Str., 1.