

УДК 591.112.1

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИМИДАЗОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНОГО 1-(2-ИЗОПРОПИЛ-1Н-ИМИДАЗОЛИЛ-1)-1- (1Н-ИМИДАЗОЛИЛ)-МЕТАНИМИНА НА ИЗОЛИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ ЛЯГУШКИ

Т. А. Рыбакова, Р. А. Зайнулин, И. Д. Романова

В настоящей работе представлены результаты экспериментов, в которых было изучено влияние растворов 1-(2-изопропил-1Н-имидазолил-1)-1-(1Н-имидазолил)-метанимина и его прекурсора имидазола на изолированное сердце лягушки. Исследования показали, что изменения частоты сердечных сокращений и минутного объема сердца при действии имидазола были более выраженными, чем при действии его производного. Обсуждаются перспективы возможного практического использования имидазола и его производного.

Ключевые слова: производные имидазола, частота сердечных сокращений, минутный объем сердца, холоднокровные животные.

Сердечно-сосудистая система обеспечивает адаптивность организма при меняющихся условиях окружающей среды. Сложная структура сердца – органа, ответственного за поддержание работы всей системы, позволяет как поддерживать достаточный уровень обмена веществ в целом организме, так и обеспечивать механизмы саморегуляции, расположенные в самом органе. Это возможно благодаря уникальному строению тканей сердца, наличию собственной системы кровоснабжения, пейсмекерных клеток, проводящих импульсы путей и воспринимающих единиц для лигандов экзо- и эндогенного происхождения – рецепторов, дающих возможность регулировать работу сердца при развитии патологий, возникающих вследствие существования организма вне оптимальных условий обитания.

Среди синтезируемых в настоящее время лекарственных препаратов, призванных обеспечить нормализацию сердечной деятельности, чаще всего упоминаются вещества, влияющие через центральную нервную систему. К таковым относятся и производные имидазола, которые имеют разносторонние эффекты – противоопухолевые, противомикробные и другие [1, 2]. В работах, посвященных изучению данных влияний, не упоминается их возможное действие непосредственно на кардиальные клетки. Однако в литературе есть упоминание о наличии в сердце собственных имидазолиновых рецепторов [3, 4], что указывает на обязательное рассмотрение и данного аспекта влияния рассматриваемой группы соединений. 1-(2-изопропил-1Н-имидазолил-1)-1-(1Н-имидазолил)-метанимин, относящийся к данному классу веществ, является новым и неисследованным производным, представляющим определенный интерес в плане изучения его кардиотропного влияния, поскольку обзор работ по данной теме показал, что агонисты имидазолиновых рецепторов отвечают всем современным требованиям, предъявляемых к лекарственным средствам [5].

В рамках данного исследования определенный интерес представляет сравнительное изучение влияния на изолированное

© Рыбакова Т. А., Зайнулин Р. А., Романова И. Д., 2015.

Рыбакова Татьяна Алексеевна
(tatiana.rybakova91@yandex.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.

сердце лягушки 1-(2-изопропил-1Н-имидазолил-1)-1-(1Н-имидазолил)-метанимина и его прекурсора имидазола.

Условия и методы исследования

В ходе работы на препаратах изолированного по Штраубу сердца лягушки использовалась градуированная канюля, введенная в желудочек сердца через луковичку аорты.

В первой серии из 6 экспериментов последовательно в канюлю шприцом вводился раствор Рингера для холоднокровных животных ($\text{NaCl} - 6,5$ г/л; $\text{KCl} - 0,2$ г/л; $\text{CaCl}_2 - 0,2$ г/л; $\text{NaHCO}_3 - 0,3$ г/л) и имидазола в концентрации 10^{-4} моль/л в количествах, последовательно возрастающей постнагрузки: 0 мл, 0,054 мл, 0,108 мл, 0,162 мл, 0,216 мл, 0,270 мл и 0,324 мл. Во второй серии из 6 экспериментов в тех же условиях тестировался раствор 1-(2-изопропил-1Н-имидазолил-1)-1-(1Н-имидазолил)-метанимина в концентрации 10^{-4} моль/л.

Для обеспечения физиологических условий деятельности сердца его наружная поверхность регулярно орошалась раствором Рингера для холоднокровных животных. Для статистической обработки и построения графиков использовался программный пакет SigmaPlot 11.0 с использованием парного t-теста. Полученные данные представлены как средние значения \pm стандартные ошибки. Статистически значимыми считались изменения со значениями $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенные эксперименты продемонстрировали более выраженное влияние на изолированное сердце лягушки имидазола, чем 1-(2-изопропил-1Н-имидазолил-1)-1-(1Н-имидазолил)-метанимина, взятого в той же концентрации.

Общая направленность эффектов имидазола выражалась в снижении таких показателей, как частоты сердечных сокращений и минутного объема сердца. Такая же тенденция была выявлена при изучении 1-(2-изопропил-1Н-имидазолил-1)-1-(1Н-имидазолил)-метанимина. Однако изменения, вызванные действием прекурсора, были более выраженными, чем изменения, вызванные действием производного. Подобные различия могут быть учтены при

рассмотрении 1-(2-изопропил-1Н-имидазолил-1)-1-(1Н-имидазолил)-метанимина в качестве лекарственного препарата, поскольку это позволит использовать препарат как в малых дозах при начальных изменениях в работе сердца, так и в значительных при накопленных отклонениях, суммирование которых приводит к развитию патологических состояний.

На рис. 1 показано изменение частоты сердечных сокращений при действии исследуемых веществ. Прослеживается снижение частоты сердечных сокращений с ростом постнагрузки. Максимальное отклонение при действии имидазола составило $48,57 \pm 7,13$ % ($p < 0,001$).

На рис. 2 отражены изменения ударного объема при действии имидазола и 1-(2-изопропил-1Н-имидазолил-1)-1-(1Н-имидазолил)-метанимина. Примечательно, что в обоих случаях нет четкой зависимости показателей от величины постнагрузки.

На рис. 3 отмечены изменения минутного объема сердца. Максимально отклонение, вызванное действием имидазола, составило $-37,56 \pm 7,97$ %.

Проведенные эксперименты демонстрируют схожие эффекты имидазола и его производного 1-(2-изопропил-1Н-имидазолил-1)-1-(1Н-имидазолил-1)-метанимина в концентрации 10^{-4} моль/л. Однако отмечается более выраженное влияние прекурсора по сравнению с его производным. Это позволяет рассматривать 1-(2-изопропил-1Н-имидазолил-1)-1-(1Н-имидазолил-1)-метанимин как возможный аналог сердечных препаратов имидазола, обладающих гипотензивным действием, но, в то же время, оказывающего менее выраженное влияние, что, в свою очередь, открывает возможность его использования при первых признаках патологии. Использование известных препаратов имидазола ограничено на ранних этапах развития заболевания вследствие их высокой активности.

Сохраняется необходимость более полного исследования механизмов действия исследуемого соединения, уточнения воспринимающих звеньев, раскрытия фармакодинамики и фармакокинетики, определения побочных эффектов, вызываемых использованием 1-(2-изопропил-1Н-имидазолил-1)-1-(1Н-имидазолил-1)-метанимина.

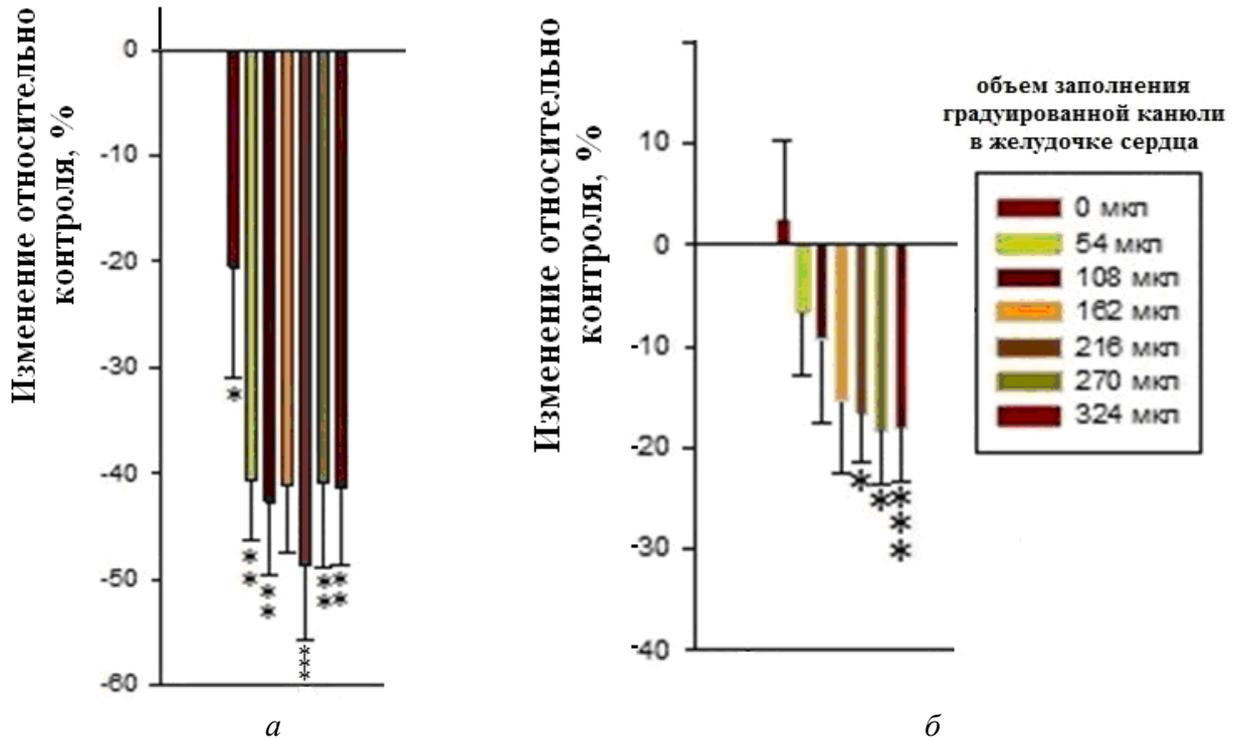


Рис. 1. Изменение частоты сердечных сокращений при действии раствора имидазола (а) и 1-(2-изопропил-1Н-имидазолил-1)-1-(1Н-имидазолил)-метанимина (б) на изолированное сердце лягушки при различных объемах заполнения градуированной канюли

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

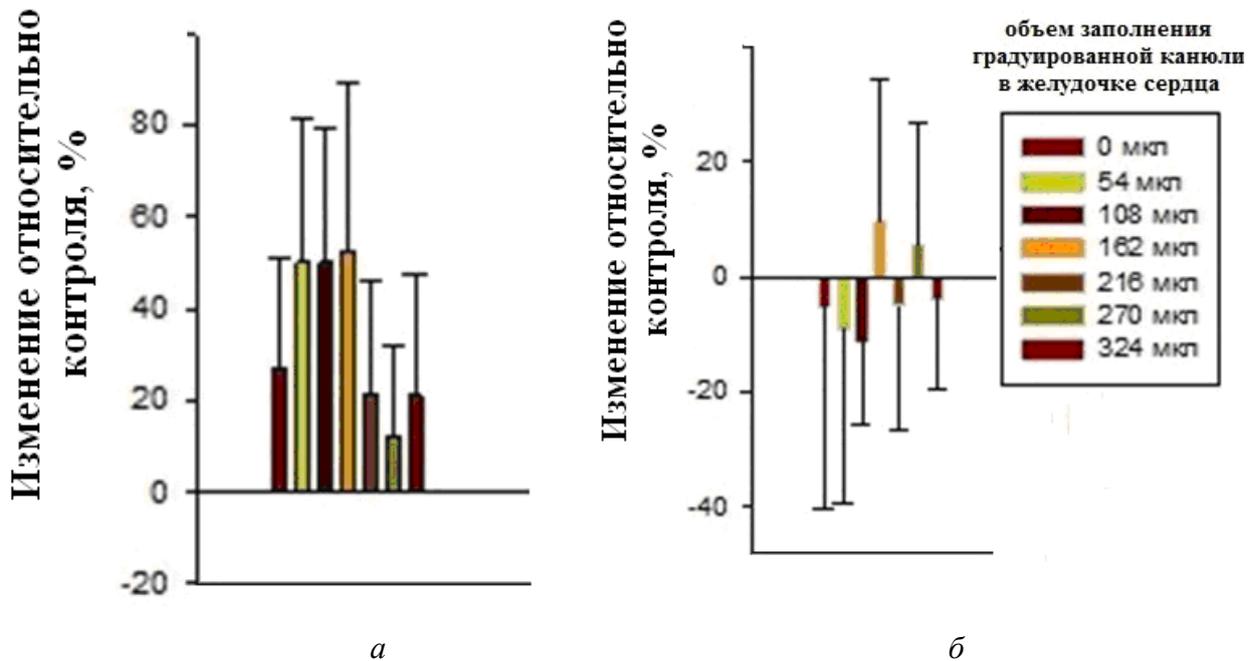


Рис. 2. Изменение ударного объема сердца при действии раствора имидазола (а) и 1-(2-изопропил-1Н-имидазолил-1)-1-(1Н-имидазолил)-метанимина (б) на изолированное сердце лягушки при различных объемах заполнения градуированной канюли

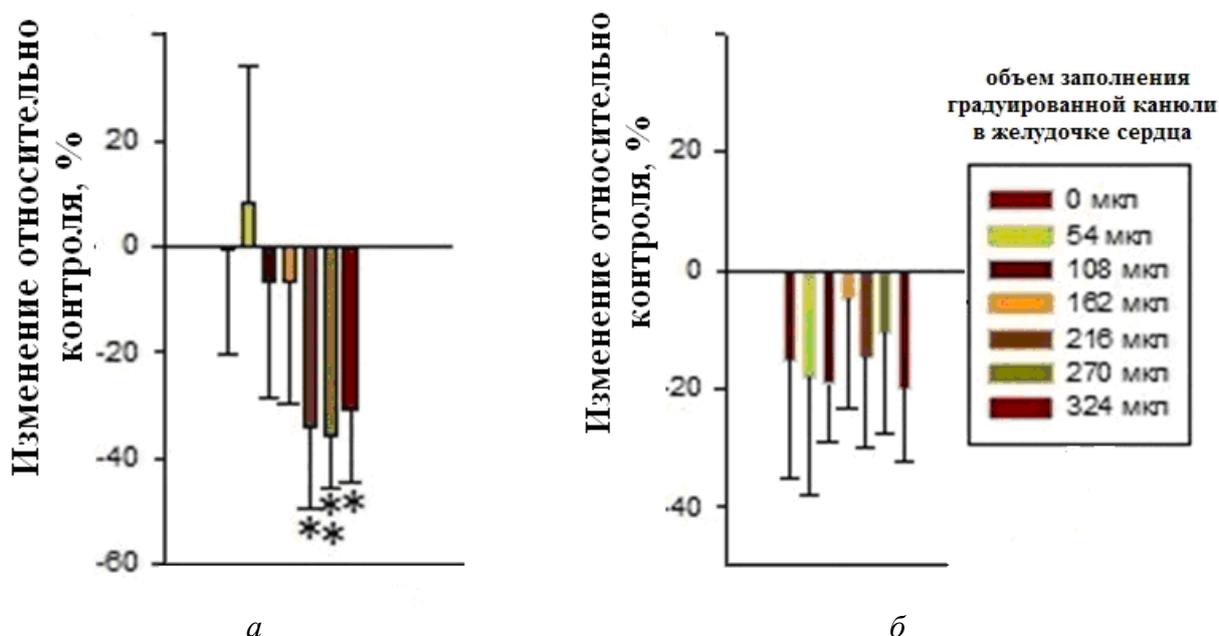


Рис. 3. Изменение минутного объема сердца при действии раствора имидазола (а) и 1-(2-изопропил-1Н-имидазоллил-1)-1-(1Н-имидазоллил)-метанимина (б) на изолированное сердце лягушки при различных объемах заполнения градуированной канюли
 Примечание. Отличия от исходного уровня статистически достоверны с уровнем значимости: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

В дальнейшем требуется тщательное изучение данного соединения, поскольку в литературе упоминается наличие таких свойств производных имидазола, как их канцерогенность и высокая токсичность [6]. Кроме того, необходимо изучить эффективность данного вещества при его взаимодействии с другими лекарственными препаратами, что является важным для пациентов, вынужденных прибегать к постоянному приему лекарств, например, диабетиков.

Проведенный эксперимент позволяет выдвинуть гипотезу о непосредственном влиянии исследуемого производного имидазола на клетки миокарда. Точкой приложения воздействия, по-видимому, являются имидазолиновые рецепторы, молекулярная структура и механизмы передачи сигнала которых плохо изучены: есть предположения об опосредованном эффекте альфа-2-адренорецепторов через ионные каналы [3, 4].

Обзор литературы показал, что 1-(2-изопропил-1Н-имидазоллил-1)-1-(1Н-имидазоллил)-метанимин, являясь агонистом имидазолиновых рецепторов, может быть рассмотрен как возможный кандидат на роль лекарственного препарата, действующего на сердечнососудистую систему.

Заключение

1-(2-изопропил-1Н-имидазоллил-1)-1-(1Н-имидазоллил)-метанимин подобно своему прекурсор – имидазолу, вызывает урежение частоты сердечных сокращений и уменьшение минутного объема сердца. Однако действие производного имидазола имеет менее выраженный характер.

Литература

1. Синтез и фармакологическая активность 1-диалкил-амино-этил-2,3-дигидроимидазо-[1,2-а]бенз-имидазолов / В. А. Анисимова, А. А. Спасов, И. Е. Толпыгин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2010. № 5. С. 8–12.
2. Гаркунова Л. В. Тиреоидные гормоны в регуляции сердечной деятельности // Терапевтический архив. 2005. № 12. С. 96–100.
3. Leung K. 2-(2-[[O-11C] Toly]vinyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole // Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD). 2012. URL.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97972/> (дата обращения: 01.11. 2014).
4. Musgrave I. F., Hughes R. A. Novel targets and techniques in imidazoline receptor

research // Ann N Y Acad Sci. 1999. Vol. 881. P. 301–312.

5. Небиеридзе Д. В., Камышова Т. В. Агонисты имидазолиновых рецепторов: актуальны ли они сегодня? // Кардиология. 2012. №1 2. С. 90–93.

6. Противоопухолевая активность производных имидазола – дакарбазина и нового алкилирующего агента имидазена (обзор) / М. А. Ирадян, Н. С. Ирадян, Г. М. Степанян [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2010. № 4. С. 11–18.

COMPARATIVE STUDYING OF THE EFFECTS OF IMIDAZOLE AND ITS DERIVATIVE 1-(2-ISOPROPYL-1H-IMIDAZOLYL)-1-(1H-IMIDAZOLYL)-METANIMIN ON THE ISOLATED HEART OF THE FROG

T. A. Rybakova, R. A. Zainulin, I. D. Romanova

In this article there are results of the experiments of the effects of 1-(2-isopropyl-1H-imidazolyl)-1-(1H-imidazolyl)-metanimin and its precursor imidazole solutions on the isolated heart of a frog are presented. The research is shown that changes in heart rate and heart minute volume in response to imidazole were more prominent than the effects of imidazole derivative. The perspectives of a possible practical use of imidazole and its derivatives are discussed.

Key words: imidazole derivatives, heart rate, heart minute volume, cold blooded animals.

Статья поступила в редакцию 29.10.2015 г.

© Rybakova T. A., Zainulin R. A., Romanova I. D., 2015.

Rybakova Tatyana Alekseevna

(tatiana.rybakova91@yandex.ru),

undergraduate student of the 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,

Samara State University,

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