

Влияние фабомотизола на микроциркуляцию крови в интактном и ишемизированном миокарде

Цорин И. Б., Симоненко С. А., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучение влияния фабомотизола на микроциркуляцию крови в миокарде в условиях острой ишемии сердечной мышцы. Опыты проводили на наркотизированных (уретан, 1300 мг/кг в/б) белых беспородных крысах-самцах массой 220–250 г. Острую ишемию миокарда вызывали окклюзией левой коронарной артерии. Микроциркуляцию крови оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью компьютеризированного лазерного анализатора «ЛАКК-ОП2». Установлено, что фабомотизол (15 мг/кг, в/в) в интактном сердце не влияет на микроциркуляцию крови. Сразу же после перевязки коронарной артерии в зоне ишемии миокарда микроциркуляция резко уменьшается (примерно на 30 %, $p = 0,0106$) и практически не меняется в условно-интактном миокарде. Фабомотизол, введённый за 5 мин до окклюзии коронарной артерии, предотвращал уменьшение микроциркуляции в зоне ишемии миокарда. Способность фабомотизола в условиях острой ишемии миокарда препятствовать снижению уровня микроциркуляции в ишемизированной зоне может вносить вклад в противоишемическую активность препарата.

Ключевые слова: острая ишемия миокарда; микроциркуляция крови; фабомотизол; крысы

Для цитирования:

Цорин И. Б., Симоненко С. А., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А. Влияние фабомотизола на микроциркуляцию крови в интактном и ишемизированном миокарде. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(2):31–35. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-2-31-35>

Поступила: 02 июня 2022 г. **Принята:** 04 июня 2022 г. **Опубликована:** 30 июня 2022 г.

The effect of fabomotizole on blood microcirculation in intact and ischemic myocardium

Tsorin IB, Simonenko SA, Vititnova MB, Kryzhanovskii SA

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. The investigation purpose was to study the effect of fabomotizole on blood microcirculation in intact and ischemic myocardium in conditions of acute ischemia of the heart muscle. The experiments were carried out on anesthetized (urethane, 1300 mg/kg, i.p.) white mongrel male rats weighing 220–250 g. Acute myocardial ischemia was caused by occlusion of the left coronary artery. Blood microcirculation was evaluated by laser Doppler flowmetry using a computerized laser analyzer "LAKK-OP2". It was found that fabomotizole (15 mg/kg, i.v.) in an intact heart does not affect blood microcirculation. Immediately after coronary artery ligation in the myocardial ischemia zone, microcirculation decreases sharply (by about 30 %, $p = 0.0106$) and practically does not change in the conditionally intact myocardium. Fabomotizole, administered 5 minutes before occlusion of the coronary artery, prevented a decrease in microcirculation in the ischemic zone of the myocardium. The ability of fabomotizole in conditions of acute myocardial ischemia to prevent a decrease in the level of microcirculation in the ischemic zone may contribute to the anti-ischemic activity of the drug.

Keywords: acute myocardial ischemia; blood microcirculation; fabomotizole; rats

For citations:

Tsorin IB, Simonenko SA, Vititnova MB, Kryzhanovskii SA. The effect of fabomotizole on blood microcirculation in intact and ischemic myocardium. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(2):31–35. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-2-31-35>

Received: June 02, 2022. **Accepted:** June 04, 2022. **Published:** June 30, 2022.

Введение / Introduction

Сосудистая система сердца состоит из трёх компонентов, которые имеют различные функции. Большие эпикардиальные коронарные артерии имеют ёмкостную функцию. Преартериолы представляют собой промежуточный компонент. Их специфическая функция заключается в поддержании давления в начале следующего компонента в ответ на изменения коронарного перфузионного давления и/или потока. Дистальный микрососудистый компонент состоит из артериол и капилляров. Артериолы являются местом метаболической регуляции миокардиального кровотока, поскольку их тонус паракринно и/или аутокринно регулируется биологически активными агентами (оксид азота, аденозин и др.), вырабатываемыми в процессе метаболизма миокарда [1, 2]. Специфической функцией капилляров является согласование/обеспечение потребностей кардиомио-

цитов в кислороде и энергетических субстратах. От состояния микрососудистого кровотока в большой степени зависит устойчивость миокарда к ишемии, а микрососудистая дисфункция, сопутствующая острому инфаркту миокарда, во многом обуславливает долгосрочный негативный прогноз заболевания [3]. Особенно это касается уровня микроциркуляции крови в периинфарктной зоне миокарда, который в условиях острой ишемии миокарда, собственно, и обуславливает размер зоны некротического поражения. Вместе с тем, следует отметить, что особенности состояния микроциркуляторного русла миокарда как в физиологических условиях, так и на фоне патологии до настоящего времени остаются мало изученными [4, 5]. То же касается возможности/эффективности использования фармакологических агентов для оптимизации микроциркуляции в ишемизированном миокарде.

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» под руководством академика РАН *Середина С. Б.* создан

и фармакологически изучен оригинальный анксиолитик фабомотизол (афобазол), который помимо собственно анксиолитической активности обладает цитопротекторным, в частности кардиопротективным, действием [6]. В экспериментах, выполненных на различных моделях, воспроизводящих как острую, так и хроническую ишемию миокарда, показано, что фабомотизол проявляет выраженную антиишемическую активность [7–9]. Однако механизмы, за счёт которых фабомотизол оказывает антиишемическое действие, остаются до конца не ясными, в частности не известно как препарат влияет на кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Цель исследования. Изучить влияние фабомотизола на микроциркуляцию крови в интактном и ишемизированном миокарде в условиях острой ишемии сердечной мышцы.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 220–250 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая». Животные содержались в стандартных условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» при контролируемом освещении (12 ч – свет/12 ч – темнота) и постоянной температуре (+21 – +23 °С) со свободным доступом к воде и брикетированному корму в течение 10 суток до начала тестирования. Условия содержания животных соответствовали ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (Переиздание) и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (Переиздание). Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, установленными международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC), на основе стандартных операционных процедур, принятых в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Экспериментальный протокол. Эксперименты проводили на наркотизированных животных (уретан 1300 мг/кг, в/б) в условиях открытой грудной клетки и искусственного дыхания, проводимого с помощью аппарата искусственной вентиляции лёгких для мелких лабораторных животных (Ugo Basile, Италия). Животные находились на подогреваемом лабораторном столике ($t = 38\text{ °C}$), Surgi Suite, Kent Scientific Corporation, США. Температуру в лабораторной комнате поддерживали в пределах 24–25 °С.

Крыс рандомизировали на 3 группы: 1-я – интактные животные, получавшие фабомотизол ($n = 6$); 2-я – контрольные крысы с острой ишемией миокарда ($n = 6$); 3-я – животные с острой ишемией миокарда, получавшие фабомотизол ($n = 6$).

Острую ишемию миокарда вызывали с помощью окклюзии левой коронарной артерии на 2–3 мм ниже её выхода из-под ушка левого предсердия.

Фабомотизол вводили в/в в дозе 15 мг/кг в изотоническом растворе натрия хлорида за 5 мин до окклюзии коронарной артерии.

Метод измерения микроциркуляции крови. Оценку уровня микроциркуляции в миокарде проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью компьютеризированного лазерного анализатора «ЛАКК-ОП2» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 3.0.2.395. Световодные зонды перед началом эксперимента размещали на поверхности левого желудочка сердца в потенциально условно-интактной и ишемизированной зонах. Микроциркуляцию крови регистрировали непрерывно на протяжении всего эксперимента. Микрокровоток оценивали в перфузионных единицах (перф. ед.) [10, 11].

Препараты. Фабомотизола дигидрохлорид (субстанция, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»), уретан (субстанция, «Acros organics», Индия), изотонический раствор натрия хлорида (ООО «Мосфарм», Россия).

Статистический анализ. Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро–Уилка. Так как результаты измерений микроциркуляции крови были распределены по нормальному закону, то для определения значимости различий использовали дисперсионный анализ повторных измерений с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Дункану. Полученные результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты / Results

Анализ данных показал, что у крыс с интактным сердцем фабомотизол (15 мг/кг, в/в) не влияет на микроциркуляцию крови в миокарде (табл. 1). Так, если исходный показатель микроциркуляции был равен $27,30 \pm 1,79$ перф. ед., то через 20 и 30 мин после окончания в/в введения препарата её уровень составил $27,52 \pm 0,68$ и $27,40 \pm 0,51$ перф. ед., соответственно. Иная картина наблюдалась в условиях острой ишемии миокарда (табл. 2). У контрольных животных в условно-интактной зоне миокарда уровень микроциркуляции крови после окклюзии коронарной артерии первые 20 мин наблюдения не менялся, а к 30-й минуте увеличивался на 15 %, что, по всей видимости, носит компенсаторный характер. В ишемизированном миокарде уровень микроциркуляции сразу же после

Таблица 1

Влияние фабототизола (15 мг/кг, в/в) на микроциркуляцию крови (перф. ед.) в миокарде интактных наркотизированных крыс ($n = 6$)

Table 1

Effect of fabomotizole (15 mg/kg, i.v.) on blood microcirculation (perf. units) in the myocardium of intact anesthetized rats ($n = 6$)

Исходный уровень / The initial level	10 мин после введения / 10 min after administration	20 мин после введения / 20 min after administration	30 мин после введения / 30 min after administration
27,30±1,79	26,60±0,63 $p = 0,60$	27,52±0,68 $p = 0,88$	27,40±0,51 $p = 0,94$

Примечания: 1. Показаны средние арифметические и их стандартные ошибки; 2. p – указано по отношению к исходному уровню.
Notes: 1. Arithmetic means and their standard errors are shown; 2. p – is indicated relative to the initial level.

Таблица 2

Влияние фабототизола (15 мг/кг, в/в) на микроциркуляцию крови (перф. ед.) в миокарде наркотизированных крыс в условиях острой ишемии сердечной мышцы

Table 2

The effect of fabomotizole (15 mg/kg, i.v.) on blood microcirculation (perf. units) in the myocardium of anesthetized rats under conditions of acute ischemia of the heart muscle

Группа / Group	Зона / Zone	Исходный уровень / The initial level	Время после окклюзии коронарной артерии, мин / The time after the coronary artery occlusion, min		
			10	20	30
Контроль, $n = 6$ / Control, $n = 6$	Условно-интактная / The conditionally intact zone	20,50±0,72	21,22±0,91 $p = 0,44$	20,30±1,18 $p = 0,83$	23,28±0,98 $p = 0,0073$
	Ишемизированная / The ischemic zone	21,90±0,98	14,18±1,22 $p < 0,0001$	14,78±1,35 $p < 0,0001$	14,80±1,44 $p < 0,0001$
Фабототизол, $n = 6$ / Fabomotizole, $n = 6$	Условно-интактная / The conditionally intact zone	19,83±0,72 $p_1 = 0,65$	17,96±0,91 $p = 0,0652$ $p_1 = 0,0437$	17,24±1,18 $p = 0,0143$ $p_1 = 0,0542$	18,83±0,98 $p = 0,29$ $p_1 = 0,0073$
	Ишемизированная / The ischemic zone	20,25±0,98 $p_1 = 0,41$	21,20±1,22 $p = 0,45$ $p_1 = 0,0015$	21,31±1,35 $p = 0,44$ $p_1 = 0,0029$	19,77±1,44 $p = 0,70$ $p_1 = 0,0106$

Примечания: 1. Указаны средние арифметические и их стандартные ошибки; 2. p – ошибка I рода по отношению к исходному уровню; 3. p_1 – ошибка I рода по отношению к контролю.
Notes: 1. Arithmetic means and their standard errors are indicated; 2. p – type I error in relation to the initial level; 3. p_1 – type I error in relation to the control.

перевязи коронарной артерии резко снижался (более чем на 30 %). Так, если исходный уровень равнялся 21,90±0,98 перф. ед., то через 10 мин после окклюзии коронарной артерии он снижался до 14,18±1,22 перф. ед. ($p < 0,0001$) и оставался на этом уровне в течение всего эксперимента (табл. 2). Фабототизол, введённый за 5 мин до окклюзии коронарной артерии, в первые 20 мин ишемии вызывал снижение уровня микроциркуляции (\approx на 10 %) в условно-интактной зоне миокарда (см. табл. 2), что, возможно, связано со способностью препарата перераспределять кровотоки в пользу ишемизированного участка миокарда. Это предположение подтверждают результаты измерения микроциркуляции в зоне ишемии, где кровотоки на протяжении 30 мин окклюзии коронарной артерии не изменялись по сравнению с исходным уровнем и были статистически значимо больше по сравнению с контролем (табл. 2). Так, если на 30-й минуте ишемии в контроле кровотоки в зоне ишемии составлял 14,80±1,44 перф. ед., то у животных, получавших фабототизол, этот показатель был равен 19,77±1,44 перф. ед. ($p = 0,0106$).

Заключение / Conclusion

Как следует из вышеизложенного, фабототизол в условиях острой ишемии миокарда препятствует снижению микроциркуляции крови в зоне ишемии, что в отсроченной перспективе может реализоваться в уменьшении зоны некроза. Это теоретическое предположение подтверждают результаты ранее проведённых экспериментов, согласно которым систематическая экспериментальная терапия фабототизолом крыс с острым инфарктом миокарда способствует статистически значимому уменьшению зоны некротического поражения [7, 12]. Механизмы, лежащие в основе этого эффекта фабототизола, требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, как следует из полученных данных, фабототизол не влияет на уровень микроциркуляции крови у животных с интактным миокардом, однако в условиях острой ишемии миокарда способствует его поддержанию в зоне ишемии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Цорин Иосиф Борисович

e-mail: tsorin@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

SPIN-код: 4015-3025

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Tsorin Iosif B.

e-mail: tsorin@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

SPIN code: 4015-3025

Dr. Sci. Biological, Leading researcher of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Симоненко София Алексеевна

e-mail: irvik98@gmail.com

лаборант-исследователь лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Simonenko Sophia A.

e-mail: irvik98@gmail.com

Laboratory assistant of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Вититнова Марина Борисовна

e-mail: MB-Vit@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>

SPIN-код: 1901-8919

к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Vititnova Marina B.

e-mail: MB-Vit@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>

SPIN code: 1901-8919

PhD Biological Sci., Senior researcher scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Крыжановский Сергей Александрович*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: SAK-538@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>

SPIN-код: 6596-4865

д. м. н., зав. лабораторией фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Kryzhanovskiy Sergey A.*Corresponding author*

e-mail: SAK-538@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>

SPIN code: 6596-4865

Dr. Sci. (Med.), Head of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Camici PG, Olivetto I, Rimoldi OE. The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(4):857–864. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.08.028.
2. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, Niccoli G, Crea F. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(13):1352–1371. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.042
3. Armstrong R, De Maria GL, Scarsini R, Banning AP. Assessing and managing coronary microcirculation dysfunction in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019;17(2):111–126. DOI: 10.1080/14779072.2019.1561279.
4. Xia R, Zhu T, Zhang Y, He B, Wang L, Zheng J, Gao F. Microcirculation of intramyocardial hemorrhage caused by reperfused myocardial infarctions with ultrasmall superparamagnetic iron oxide cardiac magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2021;Oct 20: 2841851211046332. DOI: 10.1177/02841851211046332.
5. Gori T. Coronary venous therapy to improve microvascular dysfunction. *Clin Hemorheol. Microcirc.* 2021;79(1):103–107. DOI: 10.3233/CH-219103.
6. Крыжановский С.А., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Середенин С.Б. Плейотропные (кардиотропные) эффекты анксиолити-

ка афобазола. *Терапевт.* 2012;(1):32–40. [Kryzhanovskii SA, Stolyaruck VN, Vititnova MB, Tsorin IB, Seredenin SB. Pleiotropic (cardiotropic) effects of the anxiolytic afobazole. *Therapist.* 2012;(1):32–40. (In Russ).]

7. Крыжановский С.А., Сорокина А.В., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Мирошкина И.А., Цорин И.Б., Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Изучение антиишемического действия «Афобазола» в условиях экспериментального инфаркта миокарда. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 2010;150(9):284–287. [Kryzhanovskii SA, Sorokina AV, Stolyaruck VN, Vititnova MB, Miroshkina IA, Tsorin IB, Durnev AD, Seredenin SB. Study of anti-ischemic effect of afobazole in experimental myocardial infarction. *Bull Experim Biol Med.* 2010;150(9):284–287. (In Russ).] DOI: 10.1007/s10517-011-1131-4.

8. Цорин И.Б., Барчуков В.В., Вититнова М.Б., Крыжановский С.А., Середенин С.Б. Изучение противоишемической активности фабомотизола гидрохлорида в условиях эндотелиальной дисфункции. *Бюлл. эксперим биол и мед.* 2019;167(5):573–576. [Tsorin IB, Barchukov VV, Vititnova MB, Kryzhanovskii SA, Seredenin SB. Anti-ischemic activity of fabomotizole hydrochloride under conditions of endothelial dysfunction. *Bull Experim Biol Med.* 2019;167(5):573–576. (In Russ).] DOI: 10.1007/s10517-019-04586-x.

9. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Ионова Е.О., Барчуков В.В., Кожевникова Л.М., Середенин С.Б. Из-

учение кардиопротективных эффектов фабомотизола гидрохлорида на трансляционной модели хронической сердечной недостаточности. *Бюлл эксп биологии и медицины*. 2019;168(7):39–44. [Kryzhanovskii SA, Tsorin IB, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Ionova EO, Barchukov VV, Kozhevnikova LM, Seredenin SB. Studying the cardioprotective effects of fabomotizol hydrochloride on a translation model of chronic heart failure. *Bull Exp Biol Med*. 2019;168(1):33–37. (In Russ).]. DOI: 10.1007/s10517-019-04639-15.

10. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем, Колебания, информация, нелинейность. М.: Книжный дом «Либроком»; 2014. 498 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems, Vibrations, information, nonlinearity. Moscow: Book house «Librocom»; 2014. (In Russ).].

11. Сидоров В.В., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М. Диагностический подход для оценки состояния микроциркуляторно-тканевой системы с использованием лазерных технологий и температурной функциональной пробы. *Иноватика и экспертиза*. 2018;22(1):135–142. [Sidorov VV, Rybakov YuL, Gukasov VM. Diagnostic approach for estimation of the state of microcirculator-tissue system using laser technologies and temperature functional sample. *Innovation and expertise*. 2018;22(1):135–142. (In Russ).].

12. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Сорокина А.В., Вититнова М.Б., Столярук В.Н., Мирошкина И.А., Чичканов Г.Г., Середенин С.Б. Кардиопротективные эффекты афобазола у животных с хронической ишемией миокарда. *Молекулярная медицина*. 2013;(5):37–42. [Kryzhanovskii SA, Tsorin IB, Sorokina AV, Vititnova MB, Stolyaruk VN, Miroshkina IA, Chichkanov GG, Seredenin SB. Cardioprotective effects of afobazol in animals with chronic myocardial ischemia. *Molecular Medicine*. 2013;(5):37–42. (In Russ).].