

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФЕРУЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ СТРЕССОРНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЦА

В. Н. Перфилова, А. В. Дъяков, И. Н. Тюренков<sup>1</sup>

Феруловая кислота оказывает выраженное стресспротекторное действие, ограничивая поражение слизистой оболочки желудка и повреждение миокарда, вызванные иммобилизационно-болевым стрессом. Очевидно, это можно объяснить способностью феруловой кислоты подавлять процессы перекисного окисления липидов и усиливать биоантиоксидантные процессы в сердечной мышце.

**Ключевые слова:** феруловая кислота, антиоксидантное действие, кардиопротекторный эффект, антистрессорное действие, функциональные пробы

### ВВЕДЕНИЕ

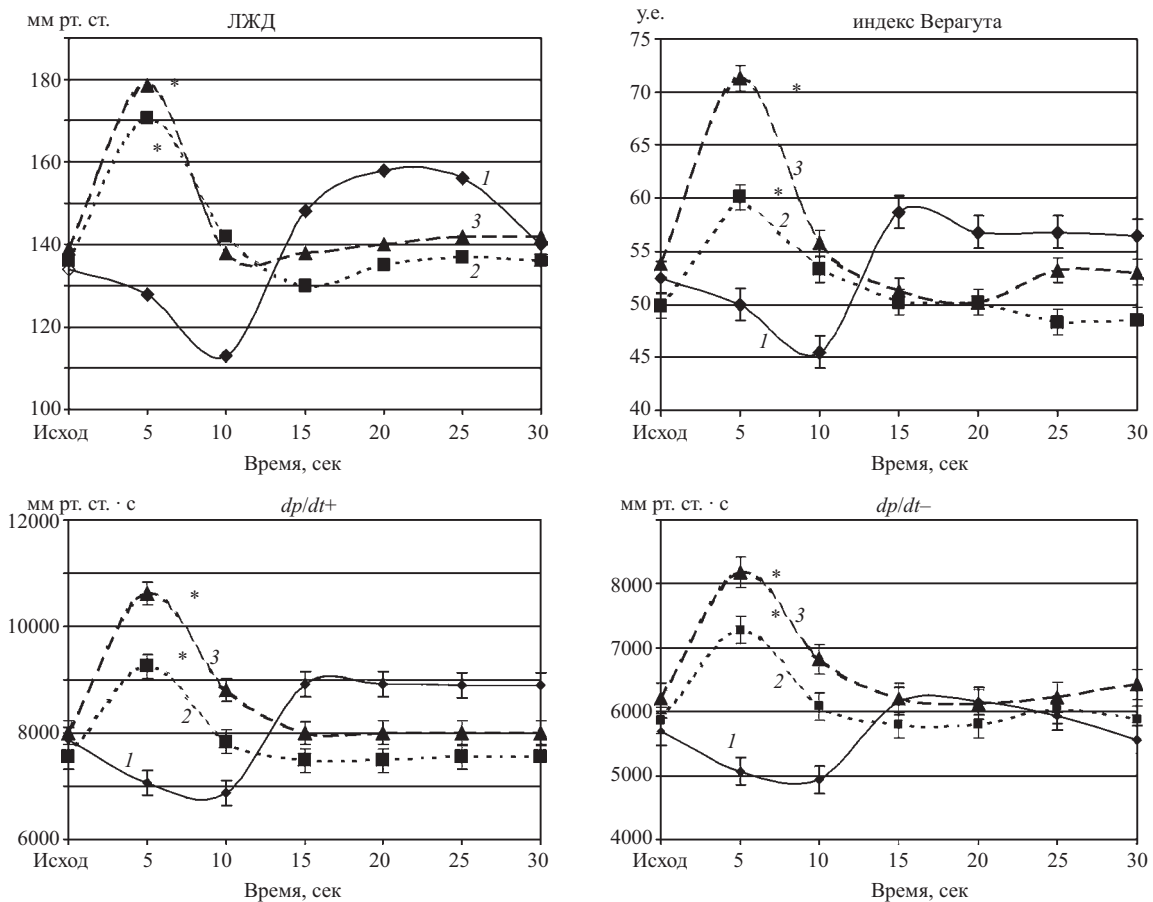
Стресс вызывает активацию перекисного окисления липидов и, вследствие этого, повреждение различных органов и систем, в том числе и миокарда [3]. Наличие выраженного антиоксидантного действия у производных коричной кислоты и наибольшего у феруловой кислоты (ФК) позволяет предполагать, что последние могут оказывать стресспротекторное действие [7]. В доступной литературе мы не нашли сведений об кардиопротекторном действии ФК при стрессорном повреждении миокарда, что и послужило поводом для настоящего исследования.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на белых крысах-самцах линии Вистар массой 210 – 230 г. Животные были распределены на 4 группы по 8 крыс в группе: 1-я — животные не подвергались стрессированию; 2–4 — группы, подвергшиеся иммобилизационно-болевого стрессированию: 2-я — негативный контроль (животные получали изотонический раствор хлорида натрия внутрибрюшинно в эквивалентных с опытными группами объемах и режиме), 3-я и 4-я — опытные, животные которых получали, соответственно, феруловую кислоту и фенибут, как препарат сравнения. Стрессирование осуществляли путем подвешивания животных за холку зажимом Кохера в течение 10 ч. Феруловую кислоту в дозе 30 мг/кг и фенибут в дозе 25 мг/кг, как препарат сравнения, вводили внутрибрюшинно 3 раза: за 30 мин до, через 10 – 15 мин после стрессирования и за 30 мин до начала острого опыта. В этих дозах феруловая кислота *in vivo* оказывает наиболее выраженное антиоксидантное действие, а фенибут — наиболее выраженное стресспротекторное действие

[6]. Степень стрессорного повреждения сердца оценивали по изменению ее функциональных резервов, которые определяли с помощью нагрузочных тестов: нагрузки объемом, максимальной изометрической нагрузки, адреналинового теста и регистрации основных показателей кардиодинамики [6] через 12 ч после окончания стрессорного воздействия. В качестве нагрузки объемом использовалось быстрое, в течение 2 с, внутривенное введение животным физиологического раствора из расчета 0,3 мл на 100 г массы тела. Адреналин в концентрации  $10^{-7}$  вводили внутривенно в количестве 0,1 мл/100 г. Максимальную изометрическую нагрузку (пережатие восходящей части дуги аорты) производили в течение 20 с. Введение веществ, физиологического раствора и адреналина осуществляли через катетер, имплантированный глубоко в правую наружную яремную вену. Для измерения артериального давления (АД) катетеризировали левую общую сонную артерию. После вскрытия грудной клетки в четвертом межреберье и рассечения перикарда в полость левого желудочка через верхушку сердца вводили катетер для измерения левожелудочкового давления (ЛЖД). Измерение АД и ЛЖД проводили при помощи электрических манометров фирмы “Elema-Siemens” (Швеция, Германия). С помощью компьютерного гемодинамического анализатора на базе программы BEAT регистрировали ЛЖД и его первую производную ( $dp/dt +$  и  $dp/dt -$ ), индекс Верагута. Частота сердечных сокращений, конечное диастолическое давление (КДД) в левом желудочке, время изгнания. После проведения нагрузочных тестов животных под эфирным наркозом забивали и затем анализировали состояние слизистой оболочки желудка (СОЖ), массу тимуса и надпочечников. Состояние перекисного окисления липидов в сердце оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) [5], а антиоксидантной системы — по каталитической активности каталазы [2].

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ (зав — проф. И. Н. Тюренков) Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, 400131, пл. Павших борцов, 1.



**Рис. 1.** Влияние нагрузки объемом на показатели кардиодинамики животных, подвергнутых 10-часовому иммобилизационно-боле-вому стрессу.

Здесь и на рис. 2 и 3: \* — изменения показателей животных опытных групп в сравнении с показателями животных контрольной группы статистически достоверны ( $p < 0,05$ ), 1 — контроль, 2 — феруловая кислота, 3 — фенибут.

Концентрацию белка в гомогенате миокарда определяли по методу Лоури [1].

Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с рекомендациями Р. М. Салимова [4]. Достоверность отличий между средними в различных группах опытов находили при помощи *t*-критерия Стьюдента. Все статистические расчеты проводили с применением стандартного пакета приложений программы MS Excel 97.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

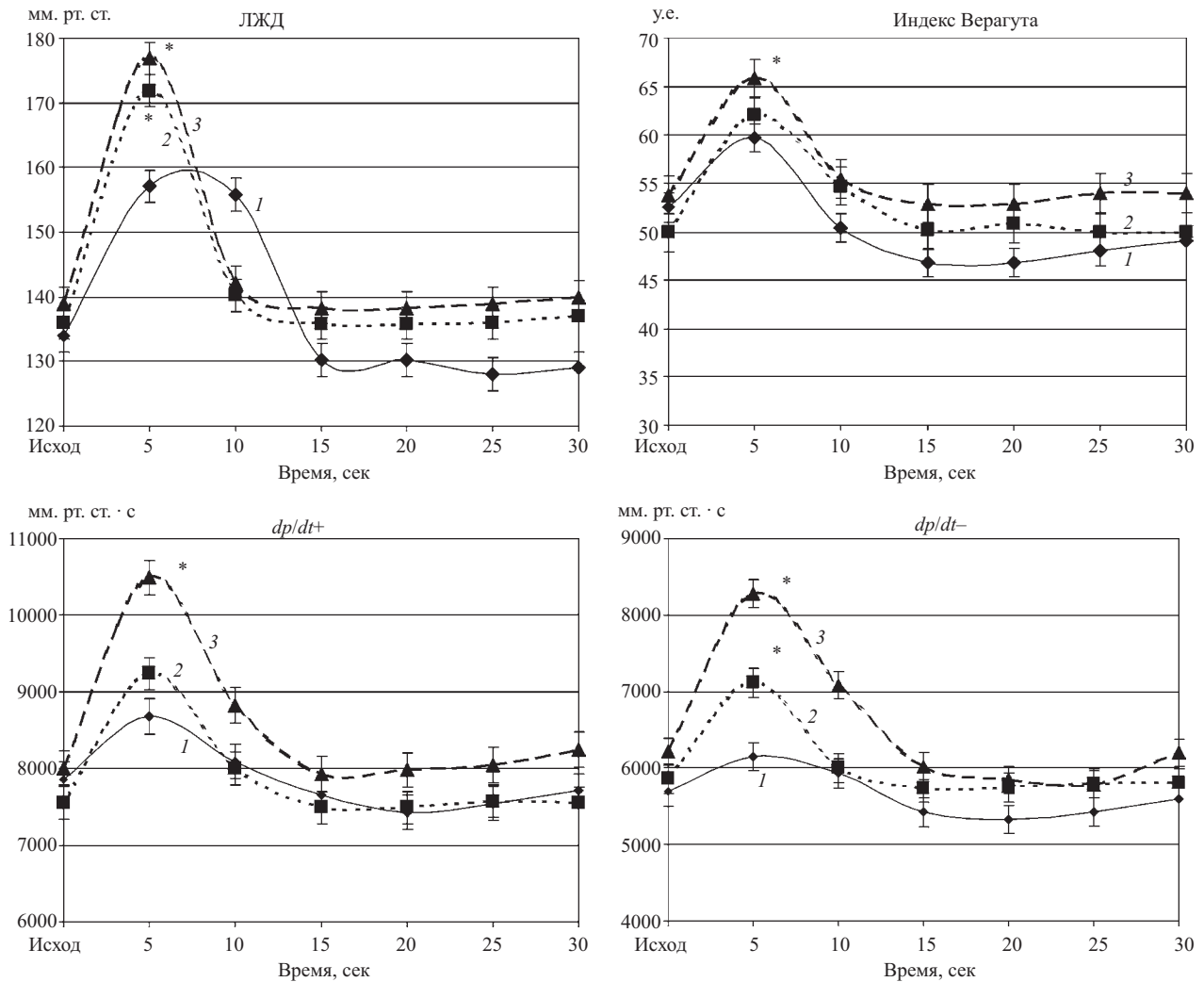
Основные показатели кардиодинамики через 12 ч после окончания стрессорного воздействия у крыс контрольной группы и животных, получавших ФК и фенибут, практически не отличались (рис. 1). Однако при проведении нагрузочных проб обнаружилось существенные отличия в изменении ино- и хронотропных ответов у животных контрольной группы и животных, получавших ФК и фенибут. Нагрузка объемом у стрессированных крыс контрольной группы в первые 10 с приводила к снижению ЛЖД,  $dp/dt+$  и  $dp/dt-$  индекса Верагута (ИВ) (рис. 1), повышению КДД, урежению ЧСС. В последующие 10–20 с отме-

чалось увеличение этих показателей. В группе животных, получавших ФК и фенибут, нагрузка объемом с первых секунд приводило к положительному инотропному эффекту, т.е. к увеличению скорости сокращения и расслабления на фоне небольшого урежения сердечного ритма ( $-4,4 \pm 3,1\%$ ) (рис. 1).

У животных всех трех групп нагрузка адреналином в первые 10 с приводила к увеличению частоты и силы сердечных сокращений, максимального левожелудочкового давления, скорости сокращения и скорости расслабления миокарда, ИВ и среднего АД (рис. 2), но у животных контрольной группы инотропные эффекты, вызванные адреналином, были выражены значительно меньше.

Максимальная интенсивность функционирования структуры у животных контрольной группы, у группы животных, получавших ФК и фенибут, соответственно равнялись  $172 \pm 9$ ,  $207 \pm 9$  и  $218 \pm 12$  ( $p < 0,05$ ) у.е. (рис. 3).

Концентрация 2-ТБК-реагирующих соединений в контрольной группе животных увеличивалась по сравнению с группой животных интактного контроля (не подвергавшихся стрессу) с 3,51 до 7,1 нмоль/мг белка.



**Рис. 2.** Влияние адреналина на показатели кардиодинамики животных, подвергнутых 10-часовому иммобилизационно-болевному стрессу.

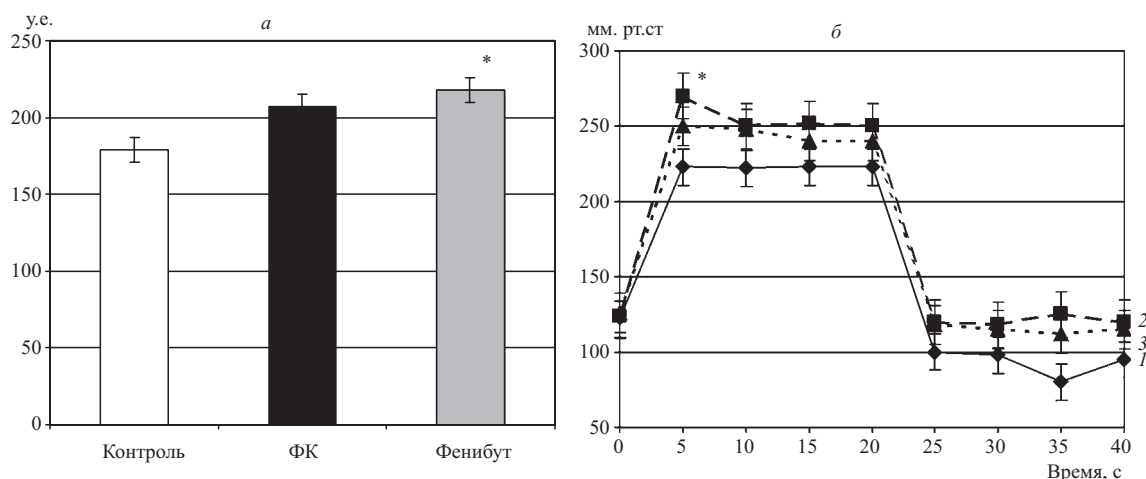
Обозначения те же, что на рис. 1.

В гомогенатах миокарда групп животных, получавших ФК и фенибут, концентрация 2-ТБК-активных продуктов была 4,98 и 5,2 нмоль/мг белка. В гомогенате миокарда животных, подвергнутых стрессированию, в сравнении с животными группы интактного контроля, отмечалось снижение активности каталазы с 286,7 до 133,7 мккат/г белка/мин. Активность этого фермента у животных, получавших ФК и фенибут, по сравнению с контрольной группой была существенно выше — 252,3 и 213 мккат/г белка/мин соответственно.

При анализе состояния СОЖ через 12 ч после окончания стрессорного воздействия у 6 из 8 животных контрольной группы отмечались язвенные поражения общей площадью 1,25 мм<sup>2</sup>, у 2 животных наблюдались эрозии площадью 1,23 мм<sup>2</sup>. Под влиянием ФК и фенибута язвенные поражения общей площадью 0,17 и 0,18 мм<sup>2</sup> соответственно, наблюдались у 2 животных из 8, эрозии общей площадью 0,4 и 0,43 мм<sup>2</sup> — у 2 и 5 животных соответственно. Масса надпочечников у

животных контрольной группы была 25,8 мг/0,1 кг, что значительно превышало данный показатель у животных группы интактного контроля (19,2 мг/0,1 кг массы тела). В группах животных, получавших ФК и фенибут, масса надпочечников была 24 и 21,2 мг/0,1 кг массы тела, соответственно. Масса тимуса у животных контрольной группы, группы интактного контроля и групп, получавших ФК и фенибут, была 59, 114, 67 и 89 мг/0,1 кг массы тела, соответственно.

Представленные данные свидетельствуют о том, что у животных контрольной группы, подвергшихся иммобилизационно-болевному стрессу, отмечается выраженное повреждение слизистой оболочки желудка, увеличение массы надпочечников, дегенерация тимуса и существенное снижение функциональных резервов сердца. Под влиянием феруловой кислоты и фенибута стрессорное повреждение органов-мишеней отмеча-



**Рис. 3.** Изменения показателей максимальной интенсивности функционирования структур миокарда (а) и левожелудочкового давления (б) в условиях максимальной изометрической нагрузки у животных, подвергнутых 10-часовому иммобилизационно-болевному стрессу.

1 — контроль, 2 — феруловая кислота (ФК), 3 — фенибут. Остальные обозначения те же, что на рис. 1

лось, в сравнении с контрольной группой, в значительно меньшей степени.

## ВЫВОДЫ

1. Феруловая кислота оказывает выраженное, сопоставимое с фенибутом, кардиопротекторное действие при стрессорном повреждении миокарда.

2. Кардиопротекторное действие феруловой кислоты можно объяснить ее способностью подавлять свободно-радикальные реакции, индуцированные стрессом и предупреждать повреждение сократительного аппарата кардиомиоцитов оксидными радикалами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот, К. Джонсон, *Справочник биохимика*, Москва, Мир (1991).

2. М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев, *Лаб. дело*, № 1, 16 – 19 (1988).

3. Ф. З. Меерсон, *Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца*, Москва, Медицина (1984).

4. Р. М. Салимов, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва, Римедиум (2000), сс. 349 – 355.

5. И. Д. Стальная, Т. Г. Гришвили, *Современные методы в биохимии*, Москва, Медицина (1977), сс. 44 – 46.

6. И. Н. Тюренков, К. Г. Гурбанов, Г. И. Пупышева, *Материалы симпозиума "Фенибут и замещение гамма-аминомасляной кислоты и альфа-пирролидона (клиника, фармакология, химия, производство)"*, Рига (1981), сс. 93 – 98.

7. E. Graf, *Free Radic. Biol. Med.*, 1992, Oct., 13 (4), 435 – 448 (1992).

Поступила 26.04.04

## CARDIOPROTECTIVE ACTION OF FERULIC ACID UPON HEART UNDER STRESSOR DAMAGE CONDITIONS

V. N. Perfilova, A. V. D'yakov, and I. N. Tyurenkov

Pharmacology and Biopharmacy Chair, Department of Postgraduate Medical Training, Volgograd State Medical University, ul. Pugachevskaya 3, Volgograd, 400001 Russia

Ferulic acid produces a pronounced protective antistressor effect and reduces both the stomach mucous membrane damage and the myocardium injury caused by painful immobilizing stress. The observed effect can probably be explained by the ability of ferulic acid to inhibit the process of lipid peroxidation and to increase the antioxidant activity in myocardium.