

**О ВЫРАЖЕННОЙ β -АДРЕНОБЛОКИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ
СИНТЕЗИРОВАННОГО В ИНСТИТУТЕ ТОНКОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. А.Л. МНДЖОЯНА ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ФОБУФОЛ**

Ширинян М.Э.¹, Ширинян Э.А.², Норавян О.С.³, Саргсян В.А.⁴

Email: Shirinyan6100@scientifictext.ru

¹Ширинян Маринэ Эдгаровна – младший научный сотрудник,
лаборатория фармакологии и патоморфологии;

²Ширинян Эдгар Арамович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник;
³Норавян Овсеп Согомонович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник,

лаборатория фармакологии сердечно-сосудистой системы,
Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальная академия наук Республики Армения;

⁴Саргсян Вагинак Айказович – доктор биологических наук, профессор,
лаборатория сенсомоторной интеграции,
Институт физиологии им. Л.А. Орбели
Национальная академия наук Республики Армения,
г. Ереван, Республика Армения

Аннотация: в работе определялась степень угнетения депрессорной функции артериального барорефлекса у нормотензивных крыс при однократном введении пропранолола и синтезированного в Институте тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна (Армения) неселективного β -адреноблокатора (β -АБ) Фобуфола. Дана оценка β 1-АБ активности выбранных препаратов в соответствии с их влиянием на рефлекторную брадикардию в ответ на фенилэфрин. Полученные данные подтверждают, что по β -АБ активности фобуфол превосходит пропранолол.

Ключевые слова: фобуфол, пропранолол, β -адреноблокаторы, артериальный барорефлекс, β -адреноблокирующая активность.

**ON THE PRONOUNCED β -ADRENOBLOCKING ACTIVITY OF THE ORIGINAL
DRUG FOBUFOL (PHOBUFOL) SYNTHESIZED AT THE MNJOYAN INSTITUTE OF
FINE ORGANIC CHEMISTRY**

Shirinyan M.E.¹, Shirinyan E.A.², Noravyan H.S.³, Sargsyan V.A.⁴

¹Shirinyan Marine Edgarovna – Research Assistant,
LABORATORY OF PHARMACOLOGY AND PATHOMORPHOLOGY;

²Shirinyan Edgar Aramovich – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor;
³Noravyan Hovsep Sogomonovich - Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher,

LABORATORY OF PHARMACOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM
A.L. MNJOYAN INSTITUTE OF FINE ORGANIC CHEMISTRY
SCIENTIFIC TECHNOLOGICAL CENTER OF ORGANIC AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA;

⁴Sargsyan Vaghinak Aykazovich – Doctor of Biological Sciences, Full Professor,
LABORATORY OF SENSORIMOTOR INTEGRATION,
L.A. ORBELI INSTITUTE OF PHYSIOLOGY,
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA,
YEREVAN, REPUBLIC OF ARMENIA

Abstract: in this work, the degree of inhibition of the depressive function of arterial baroreflex (ABR) in normotensive rats was determined with a single administration of propranolol and non-selective β -blocker (β -AB) Fobufol (Phobufol) synthesized at the Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry (Armenia). In the course of ABR testing, an assessment of the β 1-AB activity of the selected drugs against the background of their effect on reflex bradycardia in response to phenylephrine was proposed. The data obtained confirm that in terms of β -AB activity, fobufol is superior to propranolol.

Keywords: fobufol, phobufol, propranolol, non-selective β -blockers, arterial baroreflex, β -adrenoblocking activity.

Фобуфол – производное фенилоксипропаноламина – синтезированный в Институте тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна (ИТОХ) оригинальный неселективный β -адреноблокатор (БАБ) с ВСА с выраженной антигипертензивной активностью, обладающий слабым влиянием на частоту сердечных сокращений и на тонус бронхов [1]. Как вегетотропное средство, сглаживающее эффекты активации симпато-адреналовой системы путем воздействия, в частности, на $\beta 1$ -адренорецепторы (β -АР) сердца, фобуфол и другие представители БАБ угнетают сердечную деятельность и этим влияют на одно из основных звеньев рефлекторной дуги артериального барорецепторного рефлекса (АБР), что может опосредованно привести к нарушению механизма нейрогенной регуляции сердечно-сосудистого гомеостаза [2, 3, 4].

Целью данной работы явилось сравнение степени влияния синтезированного в ИТОХ неизбирательного БАБ Фобуфола и известного представителя неселективных БАБ – пропранолола на депрессорную функцию АБР и оценка их $\beta 1$ -АБ активности в ходе тестирования АБР.

Чувствительность депрессорной функции АБР определялась индуцированным методом *Смитта* на наркотизированных (нембутал, 40 мг/кг, в/б) крысах массой 250-270г [5]. Регистрации АД осуществлялась инвазивным путем, частота сердечных сокращений (ЧСС) измерялась с помощью электрокардиографа [6]. Фобуфол и пропранолол исследовались в дозе 0,5 и 2 мг/кг. Введение препаратов осуществлялось за 15 минут до тестирования АБР через имплантированный в бедренную вену катетер. Контрольной группе вводился физ. раствор (1мл, в/в). Депрессорную функцию АБР оценивали при искусственном повышении АД (фенилэфрин, 15 мкг/кг, в/в). Значения АД и ЧСС фиксировались в течение первых 30" после болюсного введения вазоконстриктора. Показателем чувствительности депрессорного АБР принимался коэффициент регрессии зависимости производных ЧСС от АД (первые 10") [5, 6], степень $\beta 1$ -АБ активности оценивалась по характеру изменений ЧСС начиная с 20" регистрации параметров.

В ходе тестирования АБР у обоих препаратов относительно контрольной группы наблюдалось достоверное угнетение кардиохронотропной составляющей АБР (АБР-кх), что выражалось в уменьшении рефлекторной брадикардии (табл.1) и увеличении гипертензивной реакции в ответ на введение фенилэфрина [7]. Сравнение гипертензивного ответа АД (выраженного с помощью площади под кривой (ППК) изменения АД в течение 30" [8]) между опытными группами не выявило значимых различий, при этом различия ППК-АД между контрольной и опытными группами были достоверны (табл. 1). Максимальное уменьшение ЧСС у опытных групп наблюдалось к 10", у контрольной группы пик реакции (-9,2*±0,8) регистрировался на 15". На фоне фобуфола в дозе 0,5мг/кг изменения ЧСС отсутствовали на всем временном интервале [0"÷30"]. Значения АБР-кх у фобуфола (2мг/кг) и пропранолола (0,5 и 2 мг/кг) статистически не отличались друг от друга, но достоверно различались от контрольной группы. С 20" у всех групп наблюдалось уменьшение брадикардии. В отличие от контрольной группы, у групп на фоне пропранолола (0,5 и 2 мг/кг) уменьшение брадикардии было более выражено, у групп под действием фобуфола (0,5 и 2мг/кг) изменения ЧСС статистически не отличались от 0" (табл. 1).

Таблица 1. Динамика изменения ЧСС (в % к 0") в течение первых 30" и ППК АД (в % к 0") на 30" в ответ на фенилэфрин (15мкг/кг, в/в.) на фоне фобуфола (0,5 и 2 мг/кг) и пропранолола (0,5 и 2 мг/кг). n ≥6, t ± SEM; на 10" различия значений ЧСС(%) между опытными группами и контрольной достоверны (Unpaired t test), p<0,05; (*) - p<0,05, t-критерий Стьюдента ; (#) - p<0,05, относительно 0", one-way ANOVA

	ЧСС, уд.в.мин. (в % к 0")			АБР-кх уд.мин/мм рт.ст.	ППК АД, мм.рт.ст.с (в % к 0")
	10"	20"	30"		
Контроль	-8.2*#±0.8	-8.3*#±0.9	-5.3*#±0.7	-2,1*±0.1	17,2*±2,1
Фобуфол 2 мг/кг	-6,2*#±0.4	-0,8±0.3	-0,8±0.4	-1.47*±0.2	24,6*±1,4
Фобуфол 0.5 мг/кг	0*±0.0	0*±0.0	0*±0.0	-	25,7*±4,3
Пропранолол 2 мг/кг	-3.5*#±0.4	-1.7*#±0.3	-1,6*#±0.1	-1.27±0.2	22,0*±1,2
Пропранолол 0.5 мг/кг	-5.1*#±0.5	-2.9*#±0.6	-3.6*#±0.7	-1.33*±0.1	25,8*±1,5

Степень угнетения брадикардии после 20" может зависеть от $\beta 1$ -АБ активности введенных препаратов, когда превалирует симпатическая АБР-регуляция сердечной деятельности и проявляются свойства БАБ за счет блокады $\beta 1$ -АР [4,9]. В проведенных ранее исследованиях было определено, что фобуфол по $\beta 1$ -АБ активности превосходит пропранолол [1]. Статистически недостоверное влияние фобуфола в дозе 2 мг/кг на ЧСС (-0,8% \pm 0,3%) после 20" и достоверное отсутствие изменений ЧСС в дозе 0,5 мг/кг дополнительно свидетельствуют о более выраженной $\beta 1$ -АБ активности фобуфола по сравнению с пропранололом, который достоверно уменьшал ЧСС на всем временном интервале. Следует отметить, что величина АБР-кх слабо коррелирует с $\beta 1$ -АБ активностью (табл.1), что, вероятно, связано с превалированием вагусных влияний на сердечную деятельность в течение первых 10" срабатывания АБР [9]. Нивелирование фобуфолом в дозе 0,5 мг/кг симпатической и вагусной коррекции ЧСС со стороны АБР может быть следствием того, что фобуфол в малых дозах вызывает незначительное увеличение ЧСС и проявляет свойство ВСА [1].

Полученные данные являются дополнительным подтверждением более высокой $\beta 1$ -АБ активности фобуфола, указывают на менее выраженное угнетение чувствительности АБР-кх по сравнению с пропранололом и могут служить основанием для углубленного изучения фармакологических свойств нового оригинального неселективного БАБ Фобуфола.

Список литературы / References

1. *Норавян О.С.* Исследования по созданию бета-адреноблокаторов среди производных фенилксипропаноламина: автореф. канд. биол. наук. Ереван, 1980. 26 с.
2. *Шляхто Е.В., Конради А.О.* Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. // Артериальная гипертензия, 2003. Т. 9. № 3. С. 81-88.
3. *Ширинян М.Э., Ширинян Э.А., Саргсян В.А.* Влияние ганглиоблокатора Ганглерона на чувствительность артериального барорецепторного рефлекса у крыс. // Resch J. International scientific review, 2016. № 20 (30). С. 11-13.
4. *Катцунг Б.Г.* Базисная и клиническая фармакология. М.-СПб. Бином - Невский диалект. 1998. Т1. 624с.
5. *Smyth H.S., Sleight P., Pickering G.W.* Reflex regulation of arterial blood pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity.// Circ Res., 1969. № 24, P. 109-121
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств. М. Бионт, 2000. 398 с.
7. *Ширинян М.Э., Ширинян Э.А., Норавян О.С., Саргсян В.А.* Влияние неселективного бета-адреноблокатора Фобуфола на чувствительность артериального барорецепторного рефлекса у крыс. // Проблемы современной науки и образования, 2016. № 37 (79). С. 19-21.
8. *Кундузова О.Р.* Хронофармакологический анализ эффективности гипотензивных препаратов центрального действия в норме и при различных нарушениях барорецепторной регуляции артериального давления: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1998. 26 с.
9. *Шишко В.И.* Вегетативная регуляция сердечной деятельности. // Журнал ГрГМУ, 2009. № 3. С. 6-8.