

прочность (4,38–4,57 Н), что приводит к измельчению в более крупную фракцию и сниженной диффузией вещества при экстракции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Опрос посетителей петербургских аптек по проблеме утилизации неиспользованных лекарственных средств // Научная электронная библиотека «КиберЛенинка» URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opros-posetiteley-peterburgskih-aptek-po-probleme-utilizatsii-neispolzovannyh-lekarstvennyh-sredstv> (дата обращения: 20.02.2024).
2. Письмо Министерства здравоохранения РФ (Минздрав РФ) №25–4/9317 от 20.09.2023
3. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 19.12.2022) "Об обращении лекарственных средств" ст. 59 п. 6
4. Приказ Минздрава РФ от 15.12.2002 N 382 (ред. от 05.02.2010) "Об утверждении Инструкции о порядке уничтожения лекарственных средств" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 24.12.2002 N 4074)

Сведения об авторах

В.В. Завьялова * - студент фармацевтического факультета
А.П. Толкачева - студент фармацевтического факультета
А.В. Барон - студент фармацевтического факультета
Н.В. Словеснова – ассистент кафедры
А.Ю. Петров - доктор фармацевтических наук, профессор

Information about the authors

V.V. Zavyalova * - Student of the Faculty of Pharmacy
A.P. Tolkacheva - Student of the Faculty of Pharmacy
A.V. Baron - Student of the Faculty of Pharmacy
N.V. Slovesnova – Department assistant
A.Y. Petrov - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

lera.zavyalova.199@gmail.com

УДК: 615.015.25

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА В УСТРАНЕНИИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА

Игнатова Анна Денисовна, Макова Екатерина Андреевна, Ципрес Полина Владимировна, Кадников Леонид Игоревич

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В данном обзоре проведен анализ и систематизация литературных данных по теме действия N-ацетилцистеина (НАС), направленного на устранение гепатотоксического действия парацетамола (ацетаминофена). НАС является препаратом выбора для лечения передозировки парацетамола. Большинство исследователей используют и тестируют НАС, полагая, что он предотвращает или ослабляет окислительный стресс. Традиционно предполагается, что НАС действует как восстановитель дисульфидных связей, поглотитель активных форм кислорода и/или предшественник для биосинтеза глутатиона. В большинстве случаев механизм действия оставался неясным. **Цель исследования** – изучить молекулярный механизм действия НАС в устранении гепатотоксического действия парацетамола. **Материал и методы.** Основными источниками информации были статьи и исследования, размещенные в базах данных: PubMed, Web of Science, Embase, and MEDLINE. Используемые заголовки медицинской тематики являются конкретными ключевыми словами в названии («ацетаминофен» и/или «N-ацетилцистеин», и/или «ацетаминофен», и/или «парацетамол», и/или «гепатотоксичность»). **Результаты.** Механизм действия НАС имеет 2 пути. В первом случае, образованный цистеин может идти по пути синтеза глутатиона, образуя соединение непосредственно с токсичным метаболитом ацетаминофена, N-ацетил-парабензохинонимин. Во втором случае, цистеин может быть донором сульфаниламидных групп, оказывая цитопротекторное действие посредством модуляции активности белка, защиты тиолов от необратимых модификаций и/или повышенной способности поглощать окислители. **Выводы.** В данном исследовании был изучен и доказан молекулярный механизм действия НАС в устранении гепатотоксического действия парацетамола.

Ключевые слова: N-ацетилцистеин, парацетамол, ацетаминофен, гепатотоксичность, цистеин, глутатион, цитопroteкция.

MOLECULAR MECHANISM OF ACTION OF N-ACETYLCYSTEINEIN ELIMINATING THE HEPATOTOXIC EFFECT OF PARACETAMOL

Ignatova Anna Denisovna, Makova Ekaterina Andreevna, Tsipres Polina Vladimirovna, Kadnikov Leonid Igorevich

Abstract

Introduction. This review analyzes and systematizes literature data on the topic of the action of N-acetylcysteine (NAC), aimed at eliminating the hepatotoxic effect of paracetamol (acetaminophen). NAC is the drug of choice for the treatment of paracetamol overdose. Most researchers use and test NAC in the belief that it prevents or reduces oxidative stress. It is traditionally assumed that NAC acts as a disulfide bond reducer, a reactive oxygen species scavenger, and/or a precursor for glutathione biosynthesis. In most cases, the mechanism of action remained unclear. **The aim of the study is** to explore the molecular mechanism of action of NAC in eliminating the hepatotoxic effects of paracetamol. **Material and methods.** The main sources of information were articles and studies posted in the following databases: PubMed, Web of Science, Embase, and MEDLINE. Borrowed medical titles are specific keywords in the title («acetaminophen» and/or «N-acetylcysteine» and/or «acetaminophen» and/or «paracetamol» and/or «hepatotoxicity»). **Results.** The mechanism of action of NAC has 2 ways. In the first case, the resulting cysteine can follow the glutathione synthesis pathway, forming a compound directly with the toxic metabolite of acetaminophen, N-acetyl-parabenzquinoneimine. In the second case, cysteine may be a donor of sulfanilamide groups, exerting a cytoprotective effect through modulation of protein activity, protection of thiols from irreversible modifications and/or increased ability to absorb oxidizing agents. **Conclusion.** In this study, the molecular mechanism of action of NAC in reversing the hepatotoxic effects of paracetamol was studied and proven.

Keywords: N-acetylcysteine, paracetamol, acetaminophen, hepatotoxicity, cysteine, glutathione, cytoprotection.

ВВЕДЕНИЕ

N-ацетилцистеин (НАС) (рис. 1) известен в клинической практике с 50-х годов прошлого столетия. Исследования с участием НАС чрезвычайно разнообразны, начиная от бесклеточных систем и заканчивая живыми организмами. Многие исследования изучают фармакологическое использование НАС в моделях заболеваний на животных, а также в клинической практике [1-3]. Помимо первоначального использования НАС в качестве муколитического средства, в более поздних работах изучается возможность его применения во многих других патофизиологических сценариях, например, при психических и неврологических расстройствах или даже при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) [1, 4]. С другой стороны, существует идея использования НАС в качестве инструмента для удаления оксидантов в клеточных культурах или экспериментах на животных. НАС часто рассматривается как общий «антиоксидант» [5], и многие исследователи, использующие НАС, придерживаются мнения, что НАС снижает уровень реактивных видов кислорода и снимает «окислительный стресс» [6, 7].

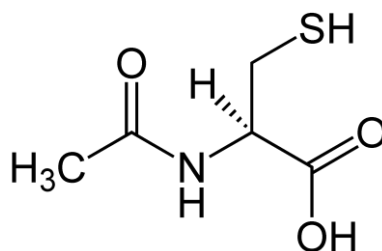


Рис. 1. Химическое строение N-ацетил цистеина

Цель исследования – изучить молекулярный механизм действия N-ацетилцистеина (НАС) в устранении гепатотоксического действия парацетамола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для подготовки данной статьи был проведен анализ порядка 20 различных литературных источников, посвященных молекулярному механизму действия N-ацетилцистеина в устранении гепатотоксического действия парацетамола. В ходе анализа были изучены научные статьи, обзоры, результаты экспериментальных исследований, опубликованные в международных научных журналах и базах данных, таких как Pubmed, Scopus и Web of Science. Особое внимание было уделено работам, изучающим механизмы действия N-ацетилцистеина на клеточном и молекулярном уровне, а также его влияние на процессы восстановления печени после токсического воздействия парацетамола. Также были

использованы данные о структуре и свойствах молекул парацетамола и N-ацетилцистеина, их биохимических свойствах и взаимодействиях с биологическими системами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основными источниками информации были статьи и исследования, размещенные в базах данных: PubMed, Web of Science, Embase, and MEDLINE. Используемые заголовки медицинской тематики являются конкретными ключевыми словами в названии («ацетаминофен» и/или «N-ацетилцистеин», и/или «ацетаминофен», и/или «парацетамол» и/или «гепатотоксичность»).

В результате анализа и систематизации полученных данных были выявлены основные аспекты механизма действия N-ацетилцистеина в процессе устранения гепатотоксичности, вызванной парацетамолом.

Согласно классификации АТХ, N-ацетил цистеин входит в 2 группы:

1. Муколитические средства. АТХ код: R05CB01.

2. Антидоты. АТХ код: V03AB23.

Известно, что N-ацетилцистеин и другие сульфгидрильные доноры, такие как цистеин, метионин и цистеамин, являются эффективными антидотами, защищающими от гепатотоксичности ацетаминофена, как на моделях на животных, так и в клинической практике [8].

Наиболее часто лекарственные токсические эффекты наблюдаются при передозировке парацетамола (ацетаминофена). При пероральном приеме ацетаминофен быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация его в плазме достигается менее чем через 1 ч. Метаболизм препарата происходит в печени, 95% метаболитов ацетаминофена представляют собой нетоксичные конъюгаты глюкуронида и сульфата. Токсичность ацетаминофена обусловлена его метаболитом N-ацетил-р-бензохинониминном (NAPQI), который составляет 5% всех метаболитов [9]. При приеме парацетамола в обычных терапевтических дозах этот метаболит быстро детоксицируется путем необратимого конъюгирования с сульфгидрильной группой глутатиона и выводится почками [10].

НАС является специфическим антидотом ацетаминофена, повышая концентрацию глутатиона плазмы, непосредственно связываясь с NAPQI и усиливая конъюгацию ацетаминофена с сульфатом. Максимальная эффективность препарата (100%) отмечается при введении его в первые 8–24 ч после приема парацетамола, хотя НАС эффективен и при введении в более поздние сроки, в том числе при развитии быстро прогрессирующей печеночной недостаточности [10, 11]. В случае последней НАС уменьшает частоту развития печеночной энцефалопатии и улучшает внутритканевой транспорт и потребление кислорода.

Из-за простоты введения и низкой токсичности N-ацетилцистеин в настоящее время является излюбленным соединением для лечения передозировки ацетаминофена у человека. Однако, несмотря на его широкое клиническое применение. Механизмы действия N-ацетилцистеина *in vivo* еще предстоит продемонстрировать.

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизмы действия НАС – синтез глутатиона в печени.

Предположительно, N-ацетилцистеин может защищать от гепатотоксичности ацетаминофена несколькими способами.

Во-первых, N-ацетилцистеин может служить предшественником для синтеза глутатиона. Он образует соединение непосредственно с токсичным метаболитом ацетаминофена, N-ацетил-парабензохинониминном [8]. Он усиливает активность глутатион-S-трансферазы, глутатион-пероксидазы, глутатион-редуктазы и ряда других ферментов, участвующих в поддержании баланса в системе «оксиданты – антиоксиданты».

При передозировке парацетамолом, он метаболизируется цитохромом P450 до N-ацетил-пара-бензохинонимина (NAPQI), метаболита, чрезвычайно токсичного для печени, для нейтрализации которого необходимы сульфгидрильные группы. Этот процесс истощает запасы глутатиона в печени. Таким образом, NAPQI связывается с клеточными и

митохондриальными белками с образованием соединений, которые нарушают митохондриальное дыхание и вызывают окислительный стресс.

Глутатион играет решающую роль в защите от некроза печени, синтез его происходит при присутствии ацетаминофена. Гепатоцеллюлярный некроз возникает только тогда, когда содержание глутатиона в печени падает ниже критической пороговой концентрации [12]. Стимуляция синтеза глутатиона после введения NAC и, следовательно, повышение доступности глутатиона для детоксикации токсичного промежуточного продукта ацетаминофена должны защищать от повреждения печени. N-ацетилцистеин действительно способен поддерживать синтез глутатиона, когда он является единственным источником цистеина, отдающим сульфгидрильные группы [9].

С другой стороны в изолированных клетках, инкубированных с ацетаминофеном, требуются очень высокие концентрации N-ацетилцистеина или предварительная инкубация с сульфгидрилом для увеличения образования ацетаминофен-глутатиона.

После интрадуоденального введения крысам ацетаминофена (1 г/кг) и [(35S)-N-ацетилцистеина (1,2 г/кг в сутки) удельная активность N-ацетилцистеина повысилась, удельная активность N-ацетилцистеинового соединения с ацетаминофеном (меркаптуровая кислота), выделенного из мочи и определенного методом жидкостной хроматографии высокого давления, составила в среднем 76 $\pm$ 6% от удельной активности глутатион-ацетаминофенового соединения, выделенного в желчи, что указывает на то, что практически весь N-ацетилцистеин-ацетаминофен комплекс образовался в результате метаболизма глутатион-ацетаминофенового соединения, а не в результате прямой реакции с токсичным метаболитом. N-ацетилцистеин быстро восстановил вызванное ацетаминофеном истощение глутатиона, увеличив синтез глутатиона с 0,54 до 2,69 ммоль/г в час. Экзогенный N-ацетилцистеин не увеличивал образование N-ацетилцистеиновых и глутатионовых соединений ацетаминофена у сытых крыс. Однако, когда крысы голодали перед введением ацетаминофена, увеличивая тем самым нагрузку на синтез глутатиона, экзогенный N-ацетилцистеин значительно увеличивал образование соединения ацетаминофен-глутатион с 57 до 105 нмоль/мин на 100 г [9].

Рекомендуемая первоначальная доза перорального NAC составляет 140 мг/кг, которая затем снижается до 70 мг/кг каждые 4 ч, максимально назначается 17 доз [13]. Уже через 31 $\pm$ 16 ч такой терапии в ретроспективном обсервационном исследовании O.F. Woo и соавт. [13] ацетаминофен в сыворотке крови не определялся. При этом у 33% больных длительность терапии составила менее 24 ч. В случаях, когда имеется непереносимость перорального NAC, при беременности и позднем начале лечения рекомендуется внутривенное введение NAC в дозе 150 мг/кг в течение 24-48 ч, которое также эффективно и безопасно, хотя убедительные данные о лучшей эффективности внутривенного NAC по сравнению с пероральным отсутствуют.

Дезоксидация при помощи образования сульфаниламидных форм серы

Имеются убедительные доказательства того, что сульфаниламидные соединения серы (в англоязычных источниках сульфановые) обладают цитопротекторными свойствами. Однако молекулярные механизмы, с помощью которых персульфиды оказывают защитное действие, еще не изучены [14-16].

Сульфаниламидные соединения серы, т.е. продукты окисления H₂S, могут быть более непосредственно связаны с защитными эффектами NAC, чем сам H₂S. Большинство исследований, в которых сообщается о повышении уровня H₂S в клетках при введении NAC, также показывают увеличение содержания сульфаниламидной серы в клетках [15]. Методы, используемые для обнаружения увеличения содержания сульфаниламидной серы, включали классический метод холодного цианолиза и флуоресцентные зонды, реагирующие с сульфаниламидной серой. Важно отметить, что одно исследование продемонстрировало, что введение ³⁴S-меченого NAC в клетки приводило к появлению ³⁴S-меченых сульфановых соединений серы, в частности персульфидов цистеина

То, как атом серы NAC попадает в сульфановые формы серы, может варьироваться и до конца не выяснено. Однако выяснено, что персульфиды высокоэффективны в качестве поглотителей радикалов даже при относительно низких концентрациях. Пока что имеются лишь ограниченные данные о взаимодействии персульфидов с радикалами, но было высказано предположение, что персульфиды могут быть высокоэффективными терминаторами цепных реакций радикалов [17, 18].

Персульфид на белке может изменять активность белка регуляторным образом, а также защищать его от необратимой инактивации. В то же время персульфиды с низкой молекулярной массой могут участвовать в прямом поглощении одноэлектронных окислителей. Взятые вместе, многочисленные данные подтверждают предположение о том, что NAC действует как донор сульфановой серы при поступлении в клетки. Эти виды могут образовываться в зависимости или независимо от H₂S и, оказывают цитопротекторное действие посредством модуляции активности белка, защиты тиолов от необратимых модификаций и/или повышенной способности поглощать окислители [19, 20].

ВЫВОДЫ

Таким образом, было выявлено, что механизм действия NAC имеет 2 пути. Во-первых, образованный цистеин может идти по пути синтеза глутатиона, образуя соединение непосредственно с токсичным метаболитом ацетаминофена, N-ацетил-парабензохинониминном, усиливая активность следующих ферментов: глутатион-S-трансферазы, глутатион-пероксидазы, глутатион-редуктазы и других, участвующих в поддержании баланса в системе «оксиданты – антиоксиданты».

Во-вторых, цистеин может быть донором сульфаниламидных групп, оказывая цитопротекторное действие посредством модуляции активности белка, защиты тиолов от необратимых модификаций и/или повышенной способности поглощать окислители. Медленное высвобождение цистеина из NAC обеспечивает устойчивое производство сульфаниламидных групп серы, обеспечивая защитные эффекты - независимо от восполнения глутатионового комплекса. Сульфаниламидная ветвь метаболизма NAC открывает новые перспективы его терапевтического применения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H₂S and sulfane sulfur species/ Brandán Pedre, Uladzimir Barayeu, Daria Ezeriņa, Tobias P. Dick// *Pharmacology & Therapeutics*. - 2021 - Vol. 228 - 143-145 p.
2. Fengxi, Zhang N-Acetylcysteine/Fengxi, Zhang. – New York: Academic Press, 2022. - 201-212 p.
3. GerrySchwalfenberg. N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks)/ GerrySchwalfenberg // *Journal of Nutrition and Metabolism*. – 2021. – Vol. 20. – 99-101 p.
4. N-acetylcysteine and intestinal health: a focus on its mechanism of action/ Yongqing Hou, Lei Wang., Dan Yi [et al.]// *Frontiers in Bioscience*. – 2019. – Vol. 20(5). - 872-891 p.
5. Synergistic antioxidant and anti-inflammatory action of N-acetylcysteine in portal hypertensive gastropathy in rats/ FrancielliLicks., Renata Minuzzo, Hartmann Elizângela [et al.]// *Hepatology Forum*. - 2022. – 128 p.
6. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress/ Ganesh Raghu, Michael Berk., Peter A. [et al.]// *Current Neuropharmacology*. – 2021. – Vol. 19. - 1202-1203 p.
7. N-Acetylcysteine is an effective analog of glutathione in reactions with reactive oxygen species/ K. M. Zinatullina, A. V. Orekhova, O. T. Kasaikina [et al.]// *Russian Chemical Bulletin*. – 2021. – Vol. 70. - 1934-1938 p.
8. The effectiveness of the use of N-acetylcysteine in isolated hepatocytes against the toxicity of paracetamol, acrolein and paraquat/ Dawson J.R., Norbek K., Anandi I. [et al.] - *Arch Toxicol*, 1984. - 11-15 p.
9. Mechanism of action of N-acetylcysteine in the protection against the hepatotoxicity of acetaminophen in rats in vivo/ Lauterburg BH, Corcoran GB, Mitchell JR. // *Clin Invest*. -1983. - Vol. 71(4) - P. 980.
10. N-Acetylcysteine for Preventing Acetaminophen-Induced Liver Injury: A Comprehensive/ Licata A, Minissale MG, Stankevičiūtė S [et al.] // *Review Front Pharmacol*. - 2022. - Vol. 10 - 15-18 p.
11. N-acetylcysteine as an antidote for paracetamol poisoning/ Marcel El W., G. Nfilla, S. Lee// *Clinical Toxicology*. – 2022. – Vol.34, N. 3. – 190-195 p.
12. Benefit of N-Acetylcysteine in Postoperative Hepatic Dysfunction: Case Report and Review of Literature/ Deanna K., Hashem, N., Erik C. [et al.]// - 2019. – Vol. 12. –P.138.
13. Shorter duration of oral N-acetylcysteine therapy for acute acetaminophen overdose / Woo OF, Mueller PD, Olson KR [et al.] // *Ann Emerg Med*. - 2000. - Vol. 4 - P. 363.
14. Inhibitory Effects of N-acetylcysteine on Superoxide Anion Generation in Human Polymorphonuclear Leukocytes/ V. Villagrasa, Julio Cortijo, Miguel Martí-Cabrera [et al.] // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2021. – Vol. 49(5). - 525-529 p.
15. N-Acetylcysteine (NAC) and its Immunomodulatory Properties: Part II. Mechanisms of action / Sophie Karrow, Niel Mallard, Bonnie Bridle [et al.]// *SURG Journal*. - 2022. - Vol. 4 - 4-6 p.
16. Comparison of S-Adenosyl-L-methionine and N-Acetylcysteine Protective Effects on Acetaminophen Hepatic Toxicity/ Marcus V., Terneus K., Kelley Kiningham [et al.]// *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2019. – Vol. 320(1). - 99-107 p.

17. The chemical biology of the persulfide RSSH /perthiyl redox couple and possible role in biological redox signaling / Christopher L. Bianco, Tyler A. Chavez, Victor Sosa// Free Radical Biology and Medicine - 2016. - Vol. 101. - 20-31 p.
18. The changing face of paracetamol toxicity and new regimens for an old antidote acetylcysteine./ Geoffrey K., Angela L.// British Journal of Clinical Pharmacology. – 2021. – Vol. 87(3). - 715-716 p.
19. Chiew A.L., Isbister G.K. N-Acetylcysteine in the Poisoned Patient. The Therapeutic Use of N-Acetylcysteine (NAC) in Medicine/ Chiew A.L., Isbister G.K. –Adis: Singapore, 2019. –147-168 p.
20. Paracetamol Overdose Induces Acute Liver Injury accompanied by oxidative stress and inflammation/ HendS., HananH., Gamila S. [et al.] // Egyptian Journal of Chemistry. – 2022. – Vol. 10. – 25-27 p.

Сведения об авторах

А.Д. Игнатова* – студент лечебно-профилактического факультета
 Е.А. Макова – студент лечебно-профилактического факультета
 П.В. Ципрес – студент лечебно-профилактического факультета
 Л.И. Кадников – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии

Information about the authors

A.D. Ignatova* – Student of the Faculty of General Medicine
 E.A. Makova – Student of the Faculty of General Medicine
 P.V. Tsipres – Student of the Faculty of General Medicine
 L.I. Kadnikov – Postgraduate Student of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

Ignatova17@mail.ru

УДК: 615.22

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ГИДРОСКИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ, СОДЕРЖАЩЕГО НЕЙРОАКТИВНУЮ КИСЛОТУ, НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ СЕРДЦА У КРЫС ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ПОСТНАГРУЗКИ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Катаев Валентин Валерьевич, Перфилова Валентина Николаевна

Кафедра фармакологии, клинической фармакологии и фармации ИНМФО

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Волгоград, Россия

Аннотация

Введение. В настоящее время разработка новых лекарственных препаратов на основе гидроксibenзойных кислот, содержащих нейроактивные кислоты, при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) является перспективным направлением. **Цель исследования** – изучить влияние нового производного гидроксibenзойной кислоты, имеющей в своем составе нейроактивную кислоту, на сократительную функцию сердца у крыс при увеличении постнагрузки в условиях экспериментальной ХСН. **Материал и методы.** ХСН моделировали 21-дневным введением L-изопротеренола в дозе 2,5 мг/кг 2 р/д. В качестве лечения животным вводили соединение А-3 однократно утром в дозе 8,8 мг/кг и препарат сравнения милдронат в дозе 50мг/кг. Сформированы следующие группы (n=10): 1 – интактная; 2 контрольная – ХСН+физ.р-р.; 3 и 4 опытные - ХСН+А-3 и ХСН+милдронат. Регистрировали показатели: скорость сокращения (+dP/dt max, мм рт.ст./сек) и расслабления (-dP/dt max, мм рт.ст./сек) миокарда, левожелудочковое давление (ЛЖД, мм рт.ст.). Постнагрузку моделировали окклюзией восходящей части дуги аорты в течение 30 секунд. **Результаты.** На 5 секунде при увеличении постнагрузки в группах, получавших А-3 и милдронат, прирост +dP/dt составил 65,7% и 75,9% (p<0,05), на 30 секунде 56,5% (p<0,05) и 71,5% (p<0,05) соответственно, -dP/dt - 71,8% (p<0,05) и 56,2% (p= 0,1145) и 71,8% (p<0,05) и 56,2% (p= 0,1290) соответственно по сравнению с исходными данными. Прирост ЛЖД у животных, которым вводили соединение А-3 прирост составил 63,3%, милдронат - 73,6%, на 30 секунде прирост ЛЖД составил 68,8% (p<0,05) в обеих группах. Прирост всех показателей превосходил таковые в контрольной группе. **Выводы.** Исследуемое соединение А-3 и препарат сравнения милдронат оказывают положительное влияние на сократительную функцию сердца у крыс при увеличении постнагрузки в условиях экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: кардиопротекция, нейроактивные кислоты, хроническая сердечная недостаточность.

EFFECT OF A NOVEL HYDROXYBENZOIC ACID DERIVATIVE CONTAINING NEUROACTIVE ACID ON CARDIAC CONTRACTILE FUNCTION IN RATS DURING INCREASED AFTERLOAD IN CHRONIC HEART FAILURE CONDITIONS

Kataev Valentin Valeryevich, Perfilova Valentina Nikolaevna

Department of Pharmacology

Volgograd State Medical University