

УДК 615.22

Նոր ջրալույծ կատիոնային մեզո-տետրա-պիրիդիլ պորֆիրինների և մետաղապորֆիրինների հիպոտենզիվ ակտիվությունը

Կ.Հ. Դիլբարյան

*Մ. Հերացու անվ. ԵՊՀ Հարմակոլոգիայի ամբիոն
0025 Երևան, Կորյունի փ. 2*

Բանալի բառեր. պորֆիրիններ, մետաղապորֆիրիններ, հիպեր-
տենզիա, հակաօքսիդանտ

Վերջին տարիներին աճել է հետաքրքրությունը պորֆիրինների և մետաղապորֆիրինների սինթեզի, քիմիական և կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրության նկատմամբ, քանի որ այս միացությունները օժտված են կենսաբանական ազդեցության լայն ոլորտով: Պորֆիրինների և նրանց մետաղակոմպլեքսների միջոցով իրականացվող թերապիան ներառում է այնպիսի բժշկական բնագավառներ ինչպիսիք են ուռուցքաբանությունը, սրտաբանությունը, մաշկաբանությունը, ինու-նաբանությունը, գինեկոլոգիան և ուրոլոգիան [30]: Այսօր պորֆիրինային որոշ մակրոցիկլեր գտնվում են նախակլինիկական և կլինիկական փորձարկումների փուլում որպես ֆոտոթերապիայի գործոններ [31]: ԱՄՆ-ում գրանցված և պատենտավորված են բազմաթիվ ածանցյալներ [5, 12, 24]:

Պորֆիրինային ածանցյալ հանդիսացող և ֆոտոսենսիբիլիզացնող հատկություններով օժտված ANTRIN-ը կիրառվում է անոթների աթերոսկլերոզի բուժման ժամանակ [16, 22]: Պորֆիրինները և նրանց մետաղակոմպլեքսները սրտաբանությունում կիրառվում են նաև ախտորոշիչ նպատակով՝ ինֆարկտի ենթարկված և մետոկացված հատվածի տեղակայման որոշման համար [17, 21, 29]: Հաստատված է մեզո- և օրթո-տեղակալված պորֆիրինների և մետաղապորֆիրինների հակաօքսիդանտային հատկությունը, որը կարելի է կիրառել հյուսվածքների տարբեր վնասվածքների ժամանակ [8]:

Հաստատվել է MnTM-2-PyP tetrakis-(N-methyl pyridinium-2(4)-yl) porphyrin-ի միջին զարկերակային ճնշումն իջեցնելու հատկությունը [8]: Ստացվել են տվյալներ պորֆիրինների և նրանց ածանցյալների հիպոտենզիվ ազդեցության մասին՝, սակայն դրանք սակավաթիվ են և այս ոլորտում առկա բազմաթիվ հարցեր մնում են դեռ չպարզաբանված [1, 3, 11]:

Այս ամենը հիմք է տալիս ուսումնասիրել մետաղապորֆիրինների

և նրանց ածանցյալների սիրտանոթային ակտիվությունը՝ մասնավորապես զարկերակային ճնշման վրա ցուցաբերած էֆեկտները: Ներկայացվող աշխատանքի խնդիրն է հետազոտել մոր սինթեզված կատիոնային մեզո-տետրա-պիրիդիլ պորֆիրինների և մետաղապորֆիրինների ածանցյալ հանդիսացող պայմանականորեն անվանված հետևյալ նյութերի՝ Porph, Porph Ag, Porph Zn, Porph Co, Porph Mn հիպոտենզիվ հատկությունները: Այդ նպատակով իրականացվել է համակարգային զարկերակային ճնշման (ՁՃ) գրանցում առնետների մոտ սուր և ինտակտ մեթոդներով:

Նյութը և մեթոդները

ՁՃ գրանցումն իրականացվել է սուր և քրոնիկ փորձերում արական սեռի 200-250գր. զանգվածով, սպիտակ ոչ ցեղային լաբորատոր առնետների մոտ ($n=50$): Կենդանիները բաժանվել են 2՝ սուր և քրոնիկ փորձարարական խմբերի ($n=25$), որոնցից յուրաքանչյուրն իր հերթին բաժանվել է 5 ենթախմբի՝ ամեն ենթախմբում ներառելով 5 առնետ: Առնետները պահվել են կենդանացում սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում՝ բնական լուսավորության, բավարար սննդի և ջրի մատակարարմամբ:

Գրանցվել են սիստոլիկ, դիաստոլիկ, միջին զարկերակային ճնշումները և սրտի զարկերի հաճախականությունը (ՄՁՀ): Բոլոր գրանցումները կատարվել են ժամը 11:00-15:00 սահմաններում: ՁՃ գրանցումն իրականացվել է ինտակտ եղանակով LETICA ընկերության LE 5001 մոդելի ճնշումաչափի միջոցով պոչային մանժետի օգնությամբ (արտադրված է Իսպանիայում 2002թ.): Գրանցումից առաջ կենդանիները տաքացվել են 37°C ջերմաստիճանում 20-30ր և կատարվել է նվազագույնը 6 չափում [6, 7, 28]:

Սուր փորձերում անեսթեզիայի ենթարկված (նեմբուտալ՝ 40 մգ/կգ ներորովայնային ներարկում) առնետներին հետազոտվող նյութերը ներմուծվել են ներերակային (0.5-3 մգ/կգ դեղաչափով), իսկ քրոնիկ փորձերում՝ ներորովայնային (3 մգ/կգ դեղաչափով) ճանապարհով 6 օր շարունակ: Ստուգիչ խմբին ներարկվել է փորձարարականին հավասար ծավալով ֆիզիոլոգիական լուծույթ, որը փորձերի ժամանակ ծառայել է որպես լուծիչ: Հետազոտվող պորֆիրինները տրամադրել է ԵՊԲՀ դեղագիտական քիմիայի ամբիոնը:

Տվյալները մշակվել են Վիկտորսոնի թեստի օգնությամբ: Հավաստի են համարվել $p < 0.05$ տվյալները:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Քրոնիկ փորձերում գրանցվել են յուրաքանչյուր օրվա չափումները՝ ներարկումից առաջ և հետո: ՁՃ փոփոխությունները բերված են աղ. 1-ում: Համեմատված են փորձարկման առաջին և 6-րդ օրվա տվյալները:

Պորֆիրինների ազդեցությունից ստացված տվյալները համեմատվել են ստուգիչ խմբի համապատասխան տվյալների հետ:

Աղյուսակ 1

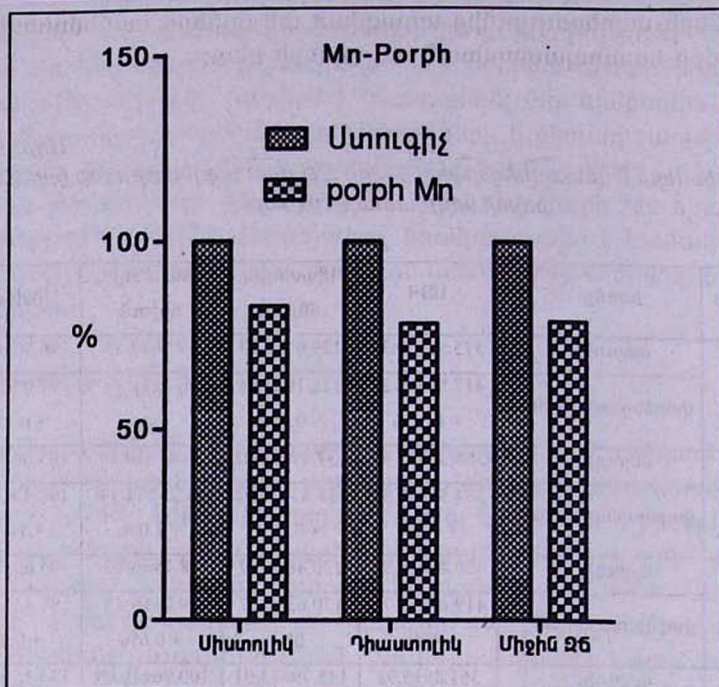
Պորֆիրինների և մետաղապորֆիրինների ՋԸ վրա ազդեցությունը քրոնիկ փորձի պայմաններում (6 օր)

Պորֆիրիններ	Խումբ	N	ՍՁԳ	Սիստոլիկ ճնշում	Դիաստոլիկ ճնշում	Սիջին ՋԸ
Porph	ստուգիչ	5	375.53±30.39	129.09±6.84	79.96±7.55	96.96±6.92
	փորձարարական		417.89±34.22 + 11.3%	128.19±4.94 - 0.8%	79.96±8.25 0%	97.09±5.81 + 0.13%
Porph Co	ստուգիչ	5	366.39±21.95	137.99±10.21	89.49±10.49	105.66±10.19
	փորձարարական		384.56±38.62 + 5.0%	138.83±12.98 + 0.6%	91.26±11.14 + 2.0%	107.43±11.58 + 1.6 %
Porph Ag	ստուգիչ	5	400.46±41.97	130.46±5.39	78.79±6.83	95.66±7.29
	փորձարարական		419.49±39.71 + 4.8%	130.63±4.57 0%	79.23±6.45 + 0.6%	96.43±5.41 + 0.8%
Porph Zn	ստուգիչ	5	361.89±5.92	145.79±13.01	100.96±16.09	115.16±13.17
	փորձարարական		339.92±19.26* + 6.1%	143.33±12.02 - 1.7%	100.53±17.38 - 0.4%	114.29±14.41 - 0.8%
Porph Mn	ստուգիչ	5	359.29±24.92	135.99±4.62	86.63±4.8	104.19±3.84
	փորձարարական		359.16±16.04 0%	112.59±2.28* - 17.2%	67.76±5.7* - 21.8%	82.13±4.59* - 21.17%

Ծանոցում. * $p < 0.05$

Այսպիսով՝ Porph Mn-ի ազդեցությամբ սիստոլիկ ճնշումն իջել է 17.2%-ով, դիաստոլիկ ճնշումը՝ 21.78%, իսկ միջին զարկերակային ճնշումը՝ 21.17%-ով (Նկար): Ինչ վերաբերվում է սուր փորձերին, ապա ստացված արդյունքները վկայում են էֆեկտի բացակայության մասին: Փորձարարական խմբի տվյալները հավաստիորեն չեն տարբերվում ստուգիչից:

Վերջին տվյալների համաձայն՝ պորֆիրինների և նրանց մետաղա-կոմպլեքսների հիպոտենզիվ ազդեցությունը կապում են վերջիններիս հակաօքսիդանտային ակտիվության հետ, ինչի արտահայտություններից կարող է լինել սուպերօքսիդ դիսմուտազ (SOD) խթանելու հատկությունը: Հիպոտենզիվ հատկությունը առավել մեծ է բարձր SOD ակտիվություն ցուցաբերող միացությունների մոտ [3]: Ընդ որում, մետաղապորֆիրիններից առավել նախընտրելի է Mn պարունակող մետաղապորֆիրինը, չնայած որ երկաթը (II կամ III), պղինձը (I կամ II), կոբալտը (II կամ III) կամ միկելը (I կամ II) ևս կարող են օգտագործվել այս նպատակով:



Նկար. Mn-Porph ազդեցությունը ՁԸ վրա

Մետաղի ընտրությունը կախված է չեզոքացման ենթակա սուպերօքսիդ ռադիկալի տեսակից: Օրինակ՝ երկաթ պարունակող պորֆիրիններն ավելի հարմար են NO-ի չեզոքացման համար քան մանգանը: Վերջինս ավելի հարմար է պերօքսինիտրիտի (ONOO⁻) չեզոքացման համար:

Պորֆիրինների հիպոտենզիվ ազդեցությունը կարելի է ընկճել NO-սինթետազային պաշարիչների օգնությամբ, որը վկայում է այն մասին, որ ազդեցությունը միջնորդավորված է ազոտի օքսիդով [8]: Մեկ այլ հետազոտություն հաստատում է, որ Mn պարունակող մետաղապորֆիրինի հիպոտենզիվ ազդեցությունը ոչ մի կերպ չի պաշարվում NO-սինթետազային պաշարիչների օգնությամբ [11]: NO-սինթետազան (NOS) առկա է տարբեր տեսակի բջիջներում, ներառյալ էնդոթելային բջիջները, անոթների հարթ մկանային բջիջները, նեյրոնները, գլխալ բջիջները, ակտիվ մակրոֆագերը և այլն [18]: Ապացուցված է, որ O₂^{•-}-ը փոխազդում է NO-ի հետ՝ առաջացնելով պոտենցիալ թունավոր պերօքսինիտրիտ ռադիկալ (ONOO⁻), որը կարող է հավաստիորեն նվազեցնել NO-ի քանակությունը էնդոթելի բջիջներում: Փաստորեն O₂^{•-} ատկիվազերծում է NO-ն՝ Էնդոթելից ձերբազատվող թուլացնող գործոնը՝ (EDRF) [13]: NO-ի ակտիվազերծումը O₂^{•-}-ով ներգրավված է հիպերտենզիայի փորձարարական տարբեր մոդելների պաթոգենեզում [2,4,10,15,20,27]: Այսպիսով՝ O₂^{•-}-ի հմարավոր մասնակցությունը սիրտանոթային այնպիսի հիվանդության պաթոգենեզում ինչպիսին է հիպերտենզիան, հետաքրքրա-

կան է դարձնում $O_2^{\cdot-}$ անիոնը չեզոքացնող նյութերի թերապևտիկ ազդեցության ուսումնասիրումը: Վերջիններիս մեջ դասվում են բնական $CuZnSOD$ -ի տարբեր տարատեսակները և սինթետիկ SOD միմետիկները: Պարզված են այս նյութերի հակահիպերտենզիվ հատկությունները [10, 15, 19, 26]: Մասնավորապես Rubanyi-ի կատարած հետազոտություններում ապացուցված է, որ $O_2^{\cdot-}$ -ն ակտիվագերծում է $EDRF$ -ը պսակային զարկերակների օղակներում [23]: $O_2^{\cdot-}$ չեզոքացնողները մեծացնում են էնդոթել կախյալ անոթալայնացումը և նպաստում NO -ի ձերբազատմանը անոթների հարթ մկանային և էնդոթելի բջջներից [25]: Այնուամենայնիվ $O_2^{\cdot-}$ չեզոքացնողների ամբողջական մեխանիզմը մնում է չբացահայտված: Կան բազմաթիվ օրինակներ, երբ սուր օքսիդատիվ սթրեսը չի ուղեկցվում արտահայտված հիպերտենզիայով: Որպես օրինակ կարելի է բերել ածխածնի տետրաքլորիդով թունավորումը, դիաբետը, հիպերխոլեսթերինեմիան և այլն [14]: Անկասկած օքսիդատիվ սթրեսի արտահայտվածությունը նշված դեպքերում առավել է քան հիպերտենզիայի ժամանակ: Այս առումով սպասումը, որ օքսիդատիվ սթրեսի համոլոգումը անպայմանորեն կուղեկցվի զարկերակային ճնշման իջեցմամբ անկանխատեսելի է [14]:

Հիմնվելով մեր և գրականության այլ տվյալների վրա՝ կարելի է պնդել, որ հետազոտվող պորֆիրինների հիպոտենզիվ ազդեցությունը հնարավոր է պայմանավորված լինի վերջիններիս հակաօքսիդանտային հատկությամբ, սակայն առավել ամբողջական պատկերացում ստանալու համար անհրաժեշտ է ուսումնասիրել այդ միացությունների անոթային ակտիվությունը *in vitro* պայմաններում, ինչպես նաև նրանց ազդեցությունը պրոօքսիդանտային և հակաօքսիդանտային համակարգերի վրա:

Поступила 7.04.09

Гипотензивная активность новых водорастворимых катионных мезо-тетра-пиридил порфиринов и металлопорфиринов у крыс

К. Г. Дилбарян

Целью настоящего исследования являлось изучение гипотензивного эффекта пяти новых синтетических производных катионных мезо-тетра-пиридил порфиринов и металлопорфиринов с условными названиями: $Porph$, $Porph Ag$, $Porph Zn$, $Porph Co$, $Porph Mn$. Измерение артериального давления проводилось на белых беспородных крысах (самцах) массой 200 - 250 гр. В остром опыте анестезированным крысам исследуемые препараты вводились внутривенно в дозе 0.5–3 мг/кг однократно, а при хроническом введении бодрствующим крысам –

внутрибрюшинно в дозе 3 мг/кг. Были изучены следующие параметры: систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление и частота сердечных сокращений (ЧСС) методом хвостовой манжеты.

Полученные результаты свидетельствуют, что однократное введение препаратов не приводит к существенным изменениям исследованных параметров у крыс. Однако в условиях хронического введения отмечается значительное гипотензивное действие лишь со стороны Porph Mn, без существенного влияния на ЧСС.

Hypotensive effect of new synthetic water-soluble cationic meso-tetrakis-pyridyl porphyrins and metalloporphyrins on rats

K.H. Dilbaryan

The goal of the present study was to investigate the hypotensive effect of new synthetic derivatives of meso-tetrakis-pyridyl porphyrins and metalloporphyrins named Porph, Porph Ag, Porph Zn, Porph Co, Porph Mn. Measurement of arterial blood pressure (BP) was performed on the male rats weighing 200-250 g. In acute experiments porphyrins were intravenously administered to anesthetized rats at doses ranging from 0.5 to 3 mg/kg. Intra-abdominal injection of porphyrins (3 mg/kg) to the awake rats was performed in chronic experiments. The following parameters were recorded: systolic BP, diastolic BP, mean arterial pressure and heart rate (HR) using tail-cuff method.

The final results indicated that there were no significant changes of the above-mentioned parameters in acute experiments, but the repeated administration of Porph Mn resulted in significant BP decrease without any influence on HR.

Գրականություն

1. Амроян Э.А., Айвазян А.Г. и др. Исследование фармакологической активности некоторых водорастворимых металлопорфиринов. Журнал exper. и клин. медицины, АН Арм. ССР, 1968, XXVI, 6, с. 515-520.
2. Aizawa, Katsuo (Yokohama, JP), Kuroiwa, Yukari (Urawa, JP). Therapeutic agent for treating atherosclerosis of mammals. United States Patent 5308861, 1997.
3. Aron D. Ross, Huaxin Sheng, David S., Warner et. al. Hemodynamic effect of metalloporphyrin catalytic antioxidants: structure-activity relationships and species specificity. Free Radical Biology and Medicine, 2002, Vol. 33, 12, p. 1657-1669.
4. Bauersachs J., Bouloumie A., Mulisch A. et al. Vasodilator dysfunction in aged spontaneously hypertensive rats: changes in NO synthase III and soluble guanylyl cyclase expression, and in superoxide anion production. Cardiovasc. Res., 1998, 37, p. 772-779.
5. Bonnett, Raymond (London, GB2), Berenbaum, Morris C. (London, GB2) United States Patent Application Publication, Patent Number 5162519, Nov 10, 1992.
6. Bunag R.D. Validation in Awake Rats of a Tail Cuff Method for Measuring Systolic Pressure. Journal of Applied Physiology, 1973, Vol 34, p. 279-282.

7. Daniel Ely, Amy Milsted, Jason Bertram, Mat Ciotti et al. Sry delivery to the adrenal medulla increases blood pressure and adrenal medullary tyrosine hydroxylase of normotensive WKY rats. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2007; 7: 6.
8. Fridovich, Irwin (Durham, NC, US), Batinic-Haberle, Ines (Durham, NC, US), Crapo, James D. (Englewood, CO, US), Day, Brian J. (Englewood, CO, US). Substituted porphyrins. United States Patent 6916799, July 2005.
9. Fukui T., Siegfried M.R., Ushio-Fukai M. et al. Modulation of extracellular superoxide dismutase expression by angiotensin II and hypertension. *Circ. Res.*, 1999, 85, p. 23–28.
10. Fukui T., Ishizaka N., Rajagopalan S., Laursen J.B. et al. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats. *Circ. Res.*, 1997, 80, p. 45–51.
11. Galia K., Soukhova-O'Hare, Roger V., Ortines et al. Postnatal Intermittent Hypoxia and Developmental Programming of Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*, 2008, 52: 156.
12. Grierson, David (Versailles, FR), Maillard, Philippe (Saint-Cyr-L'Ecole, FR), Looock, Bernard (Villebon-Sur-Yvette, FR), Figueiredo, Telmo (La Madeleine, FR), Croisy, Alain (Cernay-La-Ville, FR), Carrez, Danielle (Marly-Le-Roi, FR), United States Patent Application Publication, Pub. No.: US 2004/0259810 A1, Dec. 23, 2004.
13. Gryglewski R.J., Palmer R.M.J. and Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*, 1986, 320, p. 454–456.
14. Kitiyakara C., Chabrashvili T., Chen Y., Blau J. et al. Salt intake, oxidative stress, and renal expression of NADPH oxidase and superoxide dismutase. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003 Nov; 14(11):2775–82.
15. Laursen B., Rajagopalan S., Galis Z., Tarpey M. et al. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation*, 1997, 95, p. 588–593.
16. Litvack F. et al. Effects of Hematoporphyrin Derivative and Photodynamic Therapy on Atherosclerotic Rabbits, *The American Journal of Cardiology*, 1985, 56: 667–671.
17. Marchal, Guy Jacques Felix (Oud-Heverlee, BE), Yicheng (Leuven, BE). Use of porphyrin-complex or expanded porphyrin-complex compounds as an infarction localization diagnosticum. United States Patent Application Publication, Patent Number 6 013 241, Jan. 11, 2000.
18. Miyamoto Y., Akaike T., Yoshida M., Goto S., Horie H., Maeda H. Potentiation of nitric oxide-mediated vasorelaxation by xanthine oxidase inhibitors. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1996, 312(4): 366–373 (1996); 312(4): 366–373.
19. Nakazono K., Watanabe N., Matsuno K. et al. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, p. 10045–10048.
20. Rajagopalan S., Kurz S., Munzel T., Tarpey M. et al. Griendling K.K. and Harrison D.G. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J. Clin. Invest.*, 1996, 97, p. 1916–1923.
21. Roberts R., Kleiman N.S. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a 'new diagnostic mind-set'. *Circulation*, 1994; 89: 872–881.
22. Rockson S.G., Kramer P., Razavi M., Szuba A. et al. Photoangioplasty for human peripheral atherosclerosis: results of a phase I trial of photodynamic therapy with motexafin lutetium (Antrin). *Circulation*, 2000, 102: 19: 2322–4.
23. Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Jap. Heart and Circulatory Physiology*, 1986, 250: H822–H827.
24. Sakata, Isao (Okayama, JP), Nakajima; Susumu (Asahikawa, JP), Nakae, Yoshinori (Okayama, J.P.). United States Patent Application Publication, Pub No.: US 2003/0017112 A1, Jan 23, 2003.
25. Saul Grunfeld, Carlene A., Hamilton, Stephan Mesaros et al. Role of Superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats. *Hypertension*, 1995, 26(6 Pt 1): 854–7.
26. Schnackenberg C.G. and Wilcox C.S. Two-week administration of Tempol attenuates both hypertension and renal excretion of 8-isoprostaglandin $F_{2\alpha}$. *Hypertension*, 1999, 33, p. 424–428.
27. Schnackenberg C.G., Welch W.J., and Wilcox C.S. Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane-permeable superoxide dismutase mimetic. Role of

nitric oxide. Hypertension. 1998, 32, p. 59-64.

28. Song W.Z., Chen A.F., Wang D.H. Increased salt sensitivity induced by sensory denervation: role of superoxide. *Acta Pharmacol Sin.*, 2004 Dec; 25(12): 1626-32.
29. Stamm R., Gibson R., Bishop H., Carabello B. et al. Beller Echocardiographic detection of infarct-localized asynergy and remote asynergy during acute myocardial infarction: correlation with the extent of angiographic coronary disease. *Circulation*, 1983; 67: 233-234.
30. Tarak D. Mody Pharmaceutical development and medical applications of porphyrin-type macrocycles. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2000, 4, p. 362-367.
31. William J., Hagan Jr., David C., Barber; David G et al. Porphyrins as Potential Phototherapeutic Agents. *Cancer research*, 1981, 48, p. 148 -152.