



(51) МПК

A61K 33/26 (2006.01)**A61K 33/04** (2006.01)**A61P 9/08** (2006.01)**A61P 9/10** (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010112814/15, 05.04.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.04.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.04.2010

(45) Опубликовано: 27.12.2011 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2291880 C1, 20.01.2007. САНИНА Н.А. Синтез, структура и твердофазные превращения нитрозильного комплекса железа $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ // Координационная Химия. Т.31, 2005, №5, стр.323-328. ЧУДИНОВА Е.С. Гемоглобин как индикатор реакционной способности (см. прод.)

Адрес для переписки:

142432, Московская обл., г. Черноголовка,
пр-кт Академика Семенова, 1, Учреждение
Российской академии наук Институт проблем
химической физики РАН, Директору ИПХФ
РАН, академику С.М. Алдошину

(72) Автор(ы):

Санина Наталия Алексеевна (RU),
Серебрякова Лариса Ивановна (RU),
Шульженко Валентин Сергеевич (RU),
Писаренко Олег Иванович (RU),
Руднева Татьяна Николаевна (RU),
Алдошин Сергей Михайлович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Учреждение Российской академии наук
Институт проблем химической физики РАН
(ИПХФ РАН) (RU),
Федеральное государственное учреждение
"Российский кардиологический научно-
производственный комплекс Федерального
агентства по высокотехнологичной
медицинской помощи" (ФГУ РКНПК
Росмедтехнологий) (RU)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ БИЯДЕРНОГО СЕРА-НИТРОЗИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА АНИОННОГО ТИПА В КАЧЕСТВЕ ВАЗОДИЛАТАТОРНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению биядерного сера-нитрозильного комплекса железа анионного типа формулы $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в качестве вазодилаторного средства и для получения лекарственного средства для лечения

ишемических заболеваний. Изобретение обеспечивает расширение арсенала кардиотропных лекарственных средств с улучшенным спектром активности на основе указанного комплекса железа, являющегося нетоксичным водорастворимым донором NO. 2 н.п. ф-лы, 4 ил., 5 табл.

(56) (продолжение):

доноров NO и редуктаза в модельных NO-генерирующих системах in vitro// Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. - М.: 2007. WO 2008147242 A1, 04.12.2008. АЛДОШИН С.М. Новый класс нейтральных парамагнитных биядерных нитрозильных серосодержащих комплексов железа// Известия Академии наук. Серия химическая, 2003, №8, стр.1614-1620. РУДНЕВА Т.Н. Синтез, исследование строения и NO-донорной активности нитрозильных комплексов железа с 2-меркаптоимидазолами// Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. - Черноголовка: 2007. BODH I. JUGDUTT «Nitric Oxide and Cardioprotection During Ischemia-Reperfusion» Heart Failure Reviews, 7, 2002, стр.391-405.

САНИНА Н.А. Синтез, строение и свойства моделей нитрозильных [2Fe-2S], [1Fe-2S] протеинов и перспективы применения их в биологии и медицине// Российский химический журнал (Журнал Российского общества им. Д.И.Менделеева), том 48, №4, стр.12-19.

RU 2 4 3 7 6 6 7 C 1

RU 2 4 3 7 6 6 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 437 667** (13) **C1**

(51) Int. Cl.

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 33/04 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010112814/15, 05.04.2010**

(24) Effective date for property rights:
05.04.2010

Priority:

(22) Date of filing: **05.04.2010**

(45) Date of publication: **27.12.2011 Bull. 36**

Mail address:

142432, Moskovskaja obl., g. Chernogolovka, pr-kt
Akademika Semenova, 1, Uchrezhdenie Rossijskoj
akademii nauk Institut problem khimicheskoy
fiziki RAN, Direktor IPKhF RAN, akademiku
S.M. Aldoshinu

(72) Inventor(s):

**Sanina Natalija Alekseevna (RU),
Serebrjakova Larisa Ivanovna (RU),
Shul'zhenko Valentin Sergeevich (RU),
Pisarenko Oleg Ivanovich (RU),
Rudneva Tat'jana Nikolaevna (RU),
Aldoshin Sergej Mikhajlovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii nauk Institut
problem khimicheskoy fiziki RAN (IPKhF RAN)
(RU),
Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie
"Rossijskij kardiologicheskij nauchno-
proizvodstvennyj kompleks Federal'nogo agentstva
po vysokotekhnologichnoj meditsinskoj
pomoshchi" (FGU RKNPK Rosmedtekhnologij)
(RU)**

(54) APPLICATION OF BINUCLEAR SULPHUR-NITROSYL COMPLEX OF ANION TYPE IRON AS VASODEPRESSOR MEDICATION

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention relates to application of
binuclear sulphur-nitrosyl complex of anion type iron
of formula $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ as
vasodepressor means for obtaining medication for

treatment of ischemic diseases.

EFFECT: invention ensures extension of arsenal
of cardiotropic medications with improved activity
spectrum based on said iron complex, which is non-
toxic water-soluble NO donor.

2 cl, 4 dwg, 5 tbl

Изобретение относится к биядерным сера-нитрозильным комплексам железа анионного типа - новым донорам NO с вазодилататорными свойствами, и может быть использовано в качестве гипотензивных препаратов для терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

NO, как известно уже более 20 лет, вовлечен в различные физиологические и патофизиологические процессы в организмах млекопитающих [1) J.A.McClevarty, Chem. Rev., 2004, 104, 403; 2) P.C.Ford, L.E.Laverman, Coord. Chem. Rev., 2005, 249, 391; 3) N.M. Crawford, J. of Experimental Botany, 2006, 57, 471; 4) R.Butler and I.L.Megson, Chem. Rev., 2002, 102, 1155; 5) L.J.Ignarro (Ed.), Nitric Oxide: Biology and Pathobiology, Academic Press, San Diego, 2000; 6) D.A.Wink, Y.Vodovotz, J.Laval, F.Laval, M.W.Dewhirst, J.B. Mitchell, Carcinogenesis, 1998, 19, 711; 7) A.Butler, R.Nicholson (Eds.), Life, Death and Nitric Oxide, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2003; 8) P.C.Ford, J. Bourassa, S.Kudo and K.Miranda, Coord. Chem. Rev., 1998, 171, 185]. Полученные данные о многоликой биологической активности этого радикала-медиатора и его реакциях с биологическими субстратами в клетках используются при разработке эффективных лекарственных препаратов - доноров NO. Для изменения внутритканевого уровня NO применяют соединения, либо генерирующие этот радикал, либо эффективно его связывающие.

Исследованиями последних лет в области молекулярной кардиологии установлена центральная роль оксида азота (NO) в регуляции сосудистого тонуса и метаболизма миокарда [Jones S.P., Bolli R. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection. J Mol Cell Cardiol 2006; 40(1): 16-23]. Выяснено, что недостаток образования NO приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, вызывает повышение тонуса коронарных сосудов, а также увеличивает агрегационную и адгезивную способность тромбоцитов. При ишемическом и реперфузионном повреждении сердца это способствует развитию синдрома «no reflow», приводящему к прогрессивному ухудшению кровотока и в конечном итоге гибели кардиомиоцитов [Jugdutt B.I. Nitric oxide and cardioprotection during ischemia-reperfusion. Heart Fail Rev 2002; 7(4): 391-405]. Наиболее распространенными лекарственными средствами при нарушениях сердечно-сосудистой системы являются органические нитраты и нитропруссид [В.Г.Граник, Н.Б.Григорьев. Экзогенные доноры оксида азота (химический аспект) // Известия Академии наук. Серия химическая, 2002, №8, стр.1268-1313]. Однако эти препараты обладают рядом недостатков и побочных действий: i) нитратная толерантность и цианидное отравление, ii) необходимость дополнительной активации (термо-, фото- или ферментативной), что ограничивает возможность их использования в клинике. В связи с этим актуальной задачей является разработка новых перспективных доноров NO, к числу которых относятся биядерные нитрозильные комплексы железа с серосодержащими лигандами, которые были впервые выделены в кристаллической форме в ИПХФ РАН в 2004-2008 гг. [Н.А.Санина, С.М.Алдошин. "Функциональные модели нитрозильных [Fe-S] протеинов", Изв. АН. Сер. хим. 2004 (11) 2326-2345; Н.А.Санина, С.М.Алдошин, Т.Н.Руднева, Н.И.Головина, Г.В.Шилов, Ю.М.Шульга, В.М.Мартыненко, Н.С.Ованесян. "Синтез, структура и твердофазные превращения нитрозильного комплекса железа $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ", Координационная Химия, 2005, 31, 301-306]. Синтезированные в ИПХФ РАН нитрозильные [2Fe-2S] комплексы являются аналогами активных центров не гемовых нитрозильных [2Fe-2S] белков и представляют собой гибридные молекулы, содержащие в своем составе одновременно два фармакозначимых фрагмента: серосодержащие лиганды природного происхождения (пеницилламин, структурные аналогии природных

сульфонатов и др.) и NO группы. Так, установлено, что вазодилатация коронарных сосудов под действием растворов мооядерных динитрозильных комплексов железа с цистеином и восстановленным глутатионом (ДНКЖ) сопровождается снижением длительности нарушений ритма во время окклюзии коронарной артерии и достоверным уменьшением повреждения клеточных мембран в зоне риска при последующей реперфузии. Эти эффекты обусловлены антиоксидантными свойствами ДНКЖ и сочетаются с лучшим восстановлением аэробного обмена в ишемизированных кардиомиоцитах. Как правило, ДНКЖ получают в виде малостабильных водных растворов или в форме лиофильно высушенных композитов этих растворов с водорастворимыми полимерами [Ванин А.Ф., Лозинский В.И., Капелько В.И. Полимерная композиция для получения стабилизированной формы динитрозильного комплекса железа и способ получения указанной формы комплекса, Патент RU 2291880 C1], что ограничивает их широкое использование в прикладных целях, связанное с неконтролируемостью исходного состава.

В ИПХФ РАН биядерные сера-нитрозильные комплексы железа выделены в кристаллической форме, и надежно установлено, что в протонных средах (вода, физиологические растворы) генерируют NO самопроизвольно без дополнительной активации и образуют в растворах динитрозильные мооядерные интермедиаты (ДНКЖ). Определены количественные показатели NO-донирования синтезированных соединений в зависимости от концентрации используемого донора, температуры, pH среды в аэробных и анаэробных условиях электрохимическим методом с помощью сенсорных электродов amINO-700. Взяты вместе, эти результаты указывают на возможность создания новых оригинальных антигипертензивных и противоишемических лекарственных средств на основе биядерных нитрозильных комплексов железа.

Задача настоящего изобретения состоит в расширении арсенала кардиотропных лекарственных средств и создании кардиотропных лекарственных средств с улучшенным спектром активности на основе нетоксичного водорастворимого донора NO: комплекса $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (далее по тексту препарата ТНКЖ).

Поставленная задача решается применением анионных биядерных нитрозильных комплексов железа комплекса $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в качестве оригинальных антигипертензивных и противоишемических лекарственных средств.

Сущность изобретения заключается в следующем. Авторы изобретения исследовали действие препарата ТНКЖ на аортальное давление изолированного сердца крысы в сравнении с клиническим препаратом Нитропруссидом натрия.

В опытах на изолированных сердцах крыс Wistar (средний вес тела и сердца соответственно 340 г и 1.7 г) исследовали действие ТНКЖ на аортальное давление (АД) в условиях ретроградной перфузии стандартным, насыщенным карбогеном раствором Кребса (РК) при $t=37^\circ\text{C}$ и постоянном коронарном потоке.

После наркоза уретаном (1,25 мг/г веса тела, в/б) и торакотомии изолированные сердца помещали в охлажденный раствор Кребса на 30-40 сек до полной остановки сокращений. В течение 10-20 мин сердца перфузировали антеградно (при постоянном давлении наполнения левого предсердия 15 мм рт.ст. и АД 60 мм рт.ст.) и определяли величину спонтанного коронарного потока (КП). После этого переходили на перфузию с постоянной объемной скоростью, равной спонтанному КП (в среднем 17 мл/мин). Регистрировали АД, стабилизация которого на 60-65 мм рт.ст. происходила через 5-10 мин, что служило исходным фоном для введения исследуемых донаторов NO.

В опытах с ТНКЖ использовали следующие исходные концентрации: 0.01 (n=6), 0.10 (n=6), 1.00 (n=8), 5.00 (n=14) и 10.0 (n=6) мкМ. Как и в контрольных опытах с НП, 1 мл раствора ТНКЖ вводили в аортальную канюлю в течение 2 сек. С учетом КП соответствующие средние действующие концентрации ТНКЖ были: 0.006, 0.059, 0.587, 3.403 и 5.919 мкМ. В качестве препарата сравнения использовали нитропруссид натрия (НП). 1 мл раствора НП вводили в аортальную канюлю в течение 2 с. Исходные концентрации НП были: 0.5 (n=11), 1.0 (n=8), 2.5 (n=10) и 5.0 (n=10) мкМ. Соответствующие действующие концентрации с учетом КП составляли 0.31, 0.61, 1.50 и 3.03 мкМ. В 12 контрольных опытах в аорту вводили РК без НП. Действие РК и НП на АД наблюдали в течение 15 мин, ТНКЖ и ПА - 30 мин после введения веществ. Контрольное введение в аорту 1 мл РК в течение 2" сопровождалось характерными изменениями АД, представленными на фиг.1 (влияние введения 1 мл раствора Кребса (РК) на изменения аортального давления). В начале периода наблюдения (через 15" после введения РК) АД возрастало в среднем на 29%, а в течение последующих 15" падало в среднем на 13% от исходного. В дальнейшем АД сравнительно быстро восстанавливалось, и через 5-10 мин различия с исходным значением были недостоверны. Очевидно, что причиной изменений АД в контрольных опытах являлась кратковременная гиперволемическая нагрузка коронарных сосудов, т.н. «гидродинамический удар», имевший место во всех группах опытов.

Действие нитропруссида.

Результаты, представленные в табл.1 и фиг.2 (изменения АД под действием введения 1 мл 0.5, 1.0, 2.5 и 5.0 мкМ нитропруссида), показали, что введение растворов НП с действующими концентрациями 0.31, 0.61 и 1.5 мкМ вызывает изменения АД, подобные контрольным: как и в контрольных опытах, наибольшему падению АД (наблюдавшемуся через 30" после введения НП) предшествовало кратковременное увеличение и затем постепенное восстановление АД. В целом, динамика АД мало отличалась от контрольной, за исключением выраженности «гидродинамического удара», который был достоверно меньше, по сравнению с контрольным. При увеличении действующей концентрации НП до 3.03 мкМ начальный подъем АД был еще меньше, а восстановление АД замедлялось, так что к 15' все еще ниже исходного значения. Именно поэтому действующая концентрация НП 3.03 мкМ использовалась в качестве контрольной для сравнения с другими веществами.

Действие ТНКЖ.

В табл.2 представлены результаты введения растворов ТНКЖ с действующей концентрацией в диапазоне от 6 нМ до 6 мкМ. Показано, что достоверные различия с минимальной исходной концентрацией 0.01 мкМ появляются при использовании 1 мкМ раствора ТНКЖ, и в дальнейшем, по мере увеличения концентрации ТНКЖ до 10 мкМ, различия становятся более выраженными. На фиг.3 (влияние введения 1 мл 1.0, 5.0 и 10.0 мкМ ТНКЖ на АД) представлена динамика восстановления АД в течение 30' после введения в аорту 1 мл раствора ТНКЖ с исходными концентрациями 1, 5 и 10 мкМ (действующие концентрации 0.587, 3.403 и 5.919 мкМ соответственно). Показано, что по мере нарастания концентрации вещества, уменьшается выраженность первоначального подъема АД, увеличивается степень падения АД на 30" в среднем от 27% до 35% от исходного, возрастает дефицит восстановления АД к 30' от 0 до 13%.

Сопоставление эффективности НП и ТНКЖ.

В табл.3 представлены результаты, полученные при действии на АД одинаковых (или приблизительно равных) действующих концентраций веществ: НП (3.03 мкМ) и

ТНКЖ (3.40 мкМ). Показано, что при использовании равных действующих концентраций наиболее эффективным дилататором является ТНКЖ: максимальная степень падения АД через 30" после введения составляла 30% от исходного (vs 19% у НП), а дефицит восстановления АД к 15' составлял 10% (у НП - 6%).

Таблица 1

Действие нитропруссид на АД (%)

Время после введения	РК	Нитропруссид, мкМ			
		0,5	1,0	2,5	5,0
	n=12	n=11	n=8	n=10	n=10
15"	129±5	103±1a	102±1a	100±abc	99±1d
30"	87±4	85±1	86±1	86±1	81±1d
45"	88±3	87±1	88±1	88±1	82±1d
1'	89±3	89±1	90±1	90±1	84±1d
2'	90±3	91±1	92±1	91±1	85±1d
3'	92±3	93±1	93±1	93±1	87±1d
4'	94±3	94±1	95±1	95±1	89±1d
5'	96±3	96±1	97±1	96±1	90±1d
10'	98±3	99±1	99±1	98±1	93±1d
15'	100±2	10±1	100±1	100±1	94±1d
a - P<0,05 vs 0,5					
b - P<0,05 vs 1,0					
c - P<0,05 vs 2,5					
d - P<0,05 vs all					

Таблица 2

Действие ТНКЖ на АД (%)

Время после введения	ТНКЖ, мкМ				
	0,01	0,10	1,00	5,00	10,0
	n=6	n=6	n=8	n=14	n=6
15"	104±3	102±2	103±2	99±2	89±3d
30"	73±2	74±2	73±2	70±2b	65±3abc
45"	75±2	77±2	76±2	73±2b	67±3d
1'	77±2	79±2	77±2	75±2b	69±3d
2'	79±2	82±2	81±1a	78±2b	72±2d
3'	82±2	84±1	83±1	80±1abc	74±2d
4'	83±1	87±1a	85±1ab	83±1bc	76±2d
5'	86±1	89±1a	88±1a	86±1bc	78±2d
10'	89±1	92±1a	90±1a	88±1bc	80±2d
15'	92±1	93±1	92±1	90±1abc	82±2d
20'	95±1	95±1	95±1	92±1abc	83±2d
25'	98±1	97±1	97±1	94±1abc	86±1d
30'	100±1	100±1	100±1	96±1abc	87±1d
a - P<0,05 vs 0,01					
b - P<0,05 vs 0,10					
c - P<0,05 vs 1,00					
d - P<0,05 vs all					

Таблица 3

Действие ~3 мкМ НП, ПА и ТНКЖ на АД (%)		
Время после введения	НП	ТНКЖ
	n=8	n=14
15"	99±1	
30"	81±1	70±2ab
45"	82±1	73±2ab
1'	84±1	75±2ab
2'	85±1	78±2ab
3'	87±1	80±1ab
4'	89±1	83±1ab
5'	90±1	86±1ab
10'	93±1	88±1ab
15'	94±1	90±1ab
a - P<0.05 vs НП		
b - P<0,05 vs ПА		

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что ТНКЖ снижает АД при болюсном введении в аорту изолированного сердца крысы, перфузируемого при постоянном коронарном потоке. Вазодилаторная эффективность изученного донора NO при близких действующих концентрациях (около 3 мкМ) уменьшается в ряду ТНКЖ>нитропруссид.

Авторы изобретения также изучили действие препарата ТНКЖ на коронарную, сократительную и насосную функцию изолированного сердца крысы.

Действие ТНКЖ, наиболее эффективного вазодилатора, на коронарную, сократительную и насосную функцию изучали в опытах на изолированных сердцах крыс-самцов Wistar (вес тела 360 г, вес сердца 1.6 г). После наркоза уретаном (1.25 мг/г, в/б) и торакотомии изолированное сердце помещали в охлажденный раствор Кребса (РК) на 30-40 сек до полной остановки сокращений. В течение 10-15 мин сердце ретроградно перфузировали стандартным РК (37°C, pH=7.4), насыщенным карбогеном (95% O₂+5% CO₂), при постоянном перфузионном давлении (ПД) 60 мм рт.ст. После удаления крови из коронарных сосудов и полостей сердца в левое предсердие вводили канюлю и сердце перфузировали антеградно при постоянном давлении наполнения левого предсердия 15 мм рт.ст. и сопротивлении оттоку (аортальном давлении) 60 мм рт.ст.

Давление в аорте и левом желудочке регистрировали при помощи тензометрических датчиков Р 50, монитора SP 1405 и регистратора SP 2010, Gould Statham. Показателем интенсивности сократительной функции СФ (ИСФ) служило произведение частоты сокращений сердца (ЧСС) на развиваемое давление, РД (разность между систолическим и минимальным диастолическим давлением, ДД). Насосную функцию характеризовал минутный объем (МО - сумма коронарного потока (КП) и аортального объема). Коронарную функцию (КФ) оценивали по коронарному сопротивлению (КС - аортальное давление, отнесенному к КП).

Стабилизация функции длилась 15-20 мин, после чего регистрировали исходные показатели и прекращали отток раствора из аорты (дистальнее аортальной камеры) на 15 мин. При этом РК продолжал поступать в ЛЖ антеградно, однако перфузат, оттекающий из ЛЖ, попадал в коронарные сосуды в полном объеме (поскольку отток

на периферию был перекрыт). Раствор ТНКЖ вводили в аортальную канюлю инфузионным насосом со скоростью 1 мл/мин в течение 5 мин (с 6-й по 10-ю мин окклюзии аорты). Действующая концентрация ТНКЖ и НП составляла $3.7 \cdot 10^{-5}$ М при среднем КП 18 ± 2 мл/мин. Выполнено 8 опытов с ТНКЖ и НП. В контроле (n=7) вводили стандартный РК без НП и ТНКЖ. После инфузии НП или ТНКЖ сердца перфузировали РК в течение 5 мин, после чего возобновляли антеградную перфузию с обычным оттоком перфузата из аорты, длившуюся 15 мин. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием t-критерия Стьюдента.

Начало окклюзии аорты сопровождалось увеличением КП и ПД до 136% и 111% соответственно. При этом КС снижалось на 20%, ИСФ - на 18% (вследствие уменьшения РД), в то время как ЧСС оставалась стабильной, а ДД возросло на 7 мм рт.ст. (табл.4).

В процессе контрольной инфузии РК, КП и ПД уменьшались ниже исходных значений, а КС, наоборот, возрастало до 121%. Инфузия НП и ТНКЖ достоверно отличалась от контрольной, сопровождаясь увеличением КП и более низкими значениями КС, что, по-видимому, было обусловлено дилатацией коронарных сосудов. Если в контроле на фоне уменьшенного КП продолжалось снижение показателей СФ, то инфузия НП и особенно ТНКЖ обеспечивала более высокие значения показателей СФ в условиях окклюзии. При инфузии ТНКЖ показатели СФ незначительно отличались от начала окклюзии, в то время как снижение показателей в контроле и при введении НП было более выраженным (табл.4).

При отмывании (после прекращения инфузии) наблюдается быстрое выравнивание показателей коронарной и сократительной функции в контроле и опытах с НП. В то же время в опытах с ТНКЖ благоприятное действие после инфузии сохранялось, что выражалось в более высоких показателях СФ (табл.4).

В табл.5 показаны значения показателей коронарной, сократительной и насосной функции через 15 мин после прекращения окклюзии аорты. Видно, что восстановление функции в опытах с НП лучше, чем в контроле, но особенно успешно оно проходит после инфузии ТНКЖ (фиг.4).

Таблица 4				
Функция при окклюзии аорты и инфузии РК, НП и ТНКЖ (в % от исходных значений)				
ИСХОДНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ		ОККЛЮЗИЯ АОРТЫ		
		Начало	Инфузия	Отмывание
		5 мин	5 мин	5 мин
Перфузионное давление 63±6 мм рт.ст.	РК	111±1	94±1a	92±1ab
	НП		104±2a*	93±1ab
	ТНКЖ		106±2a*	95±1ab**
Коронарный поток 18±2 мл/мин.	РК	138±2	78±4a	72±4a
	НП		115±6a*	76±5ab
	ТНКЖ		122±6a*	83±4ab*
Коронарное сопротивление 3.58±0.04 мм рт.ст./мл	РК	80±1	121±5a	128±6a
	НП		91±4a*	124±6ab
	ТНКЖ		87±3a*	115±5ab*
Систолическое давление 101±1 мм рт.ст	РК	92±1	72±2a	65±2ab
	НП		83±3a*	70±3ab
	ТНКЖ		92±3**	79±2ab**

5	Диастолическое давление*	РК	3±1	8±1a	11±1ab
	-4±1 мм рт.ст.	НП		6±1a*	9±1ab*
		ТНКЖ		2±1**	5±1ab**
	Развиваемое давление	РК	85±1	62±3a	52±3ab
10	104±1 мм рт.ст.	НП		74±4a*	58±3ab*
		ТНКЖ		87±3**	71±3ab**
	Частота сокращений сердца	РК	100±1	80±2a	76±2ab
	307±2 /мин	НП		91±2a *	79±2ab
15		ТНКЖ		98±2**	85±2ab**
	Интенсивность СФ	РК	82±2	50±4a	39±3ab
	33038±524 мм рт.ст./мин	НП		68±5a*	47±4ab*
		ТНКЖ		85±5**	61±4ab**
20					
	* - изменения в абсолютных значениях				
	a - P<0,05 vs начала окклюзии				
	b - P<0,05 vs инфузии				
	* - P<0,05 vs РК				
	** - P<0,05 vs РК и НП				

Таблица 5				
Восстановление функции после окклюзии аорты (в % от исходных значений) и инфузии РК, НП и ТНКЖ				
25	ИСХОДНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ	РЕПЕРФУЗИЯ, 15 мин		
		РК	НП	ТНКЖ
	Перфузионное давление	95±1	96±1	98±1ab
	63±6 мм рт.ст.			
30				
	Коронарный поток	83±4	87±5	94±4a
	18±2 мл/мин			
	Коронарное сопротивление	115±5	111±5	104±4a
35				
	3.58±0.04 мм рт.ст./мл			
	Систолическое давление	79±2	84±3	93±2ab
	101±1 мм рт.ст			
40	Диастолическое давление *	5±1	3±1a	-1±1ab
	-4±1 мм рт.ст.			
	Развиваемое давление	71±3	78±3a	90±3ab
	104±1 мм рт.ст.			
45				
	Частота сокращений сердца	85±2	89±2a	95±2ab
	307±2/мин			
	Интенсивность СФ	61±4	69±4a	86±5ab
50				
	33038±524 мм рт.ст./мин			
	Аортальный объем	31±3	46±5a	77±4ab
	27±3 мл/мин			
50				
	Минутный объем	52±4	63±5a	84±4ab
	45±1 мл/мин			

	Ударный объем	61±4	70±4a	88±3ab
	144±1 мкл			
	* - изменения в абсолютных значениях			
5	a - P<0,05 vs РК			
	b - P<0,05 vs НП			

Таким образом, результаты показывают, что ТНКЖ вызывает выраженную длительную дилатацию коронарных сосудов. Возможно, именно улучшение коронарной функции обеспечивает более эффективное восстановление сократительной и насосной функции изолированного сердца крысы после 15 мин окклюзии аорты по сравнению с нитропруссидом. На фиг.6 показано влияние 5-мин инфузии $3.7 \cdot 10^{-5}$ М нитропруссида (НП) и ТНКЖ на восстановление коронарного потока (КП), сократительной функции (СФ) и показателя насосной функции минутного объема (МО) после окклюзии аорты.

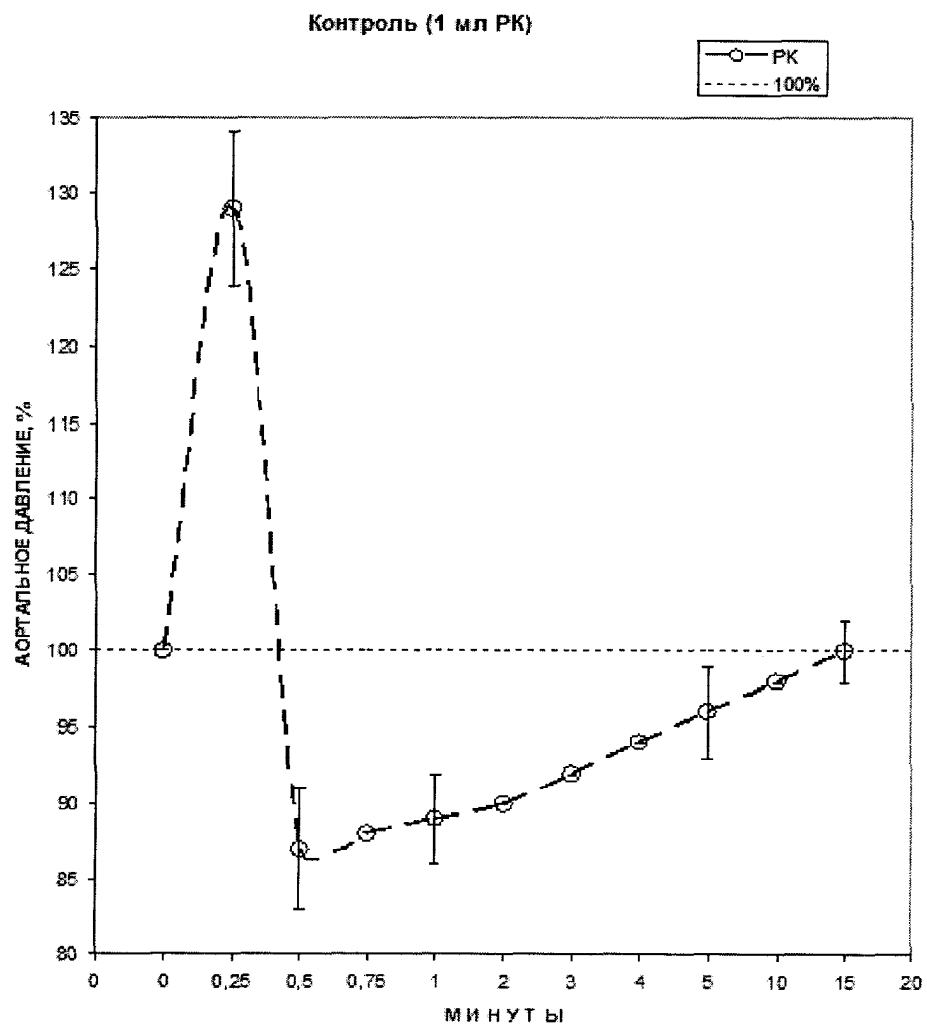
Таким образом, результаты исследований указывают на способность препарата ТНКЖ эффективно влиять на тонус сосудов. Вазодилатационное действие донора NO отчетливо проявлялось на модели изолированного перфузируемого сердца крысы дозозависимым снижением аортального давления: на этой модели наибольшая вазодилатационная эффективность обнаружена у ТНКЖ. Настоящее изобретения расширяет арсенал кардиотропных лекарственных средств и позволяет создать кардиотропные лекарственные средства с улучшенным спектром активности на основе нетоксичного водорастворимого донора NO: $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Предлагаемое изобретение позволяет применять анионный биядерный нитрозильный комплекс железа формулы $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в качестве оригинального антигипертензивного и противоишемического лекарственного средства с улучшенным спектром активности.

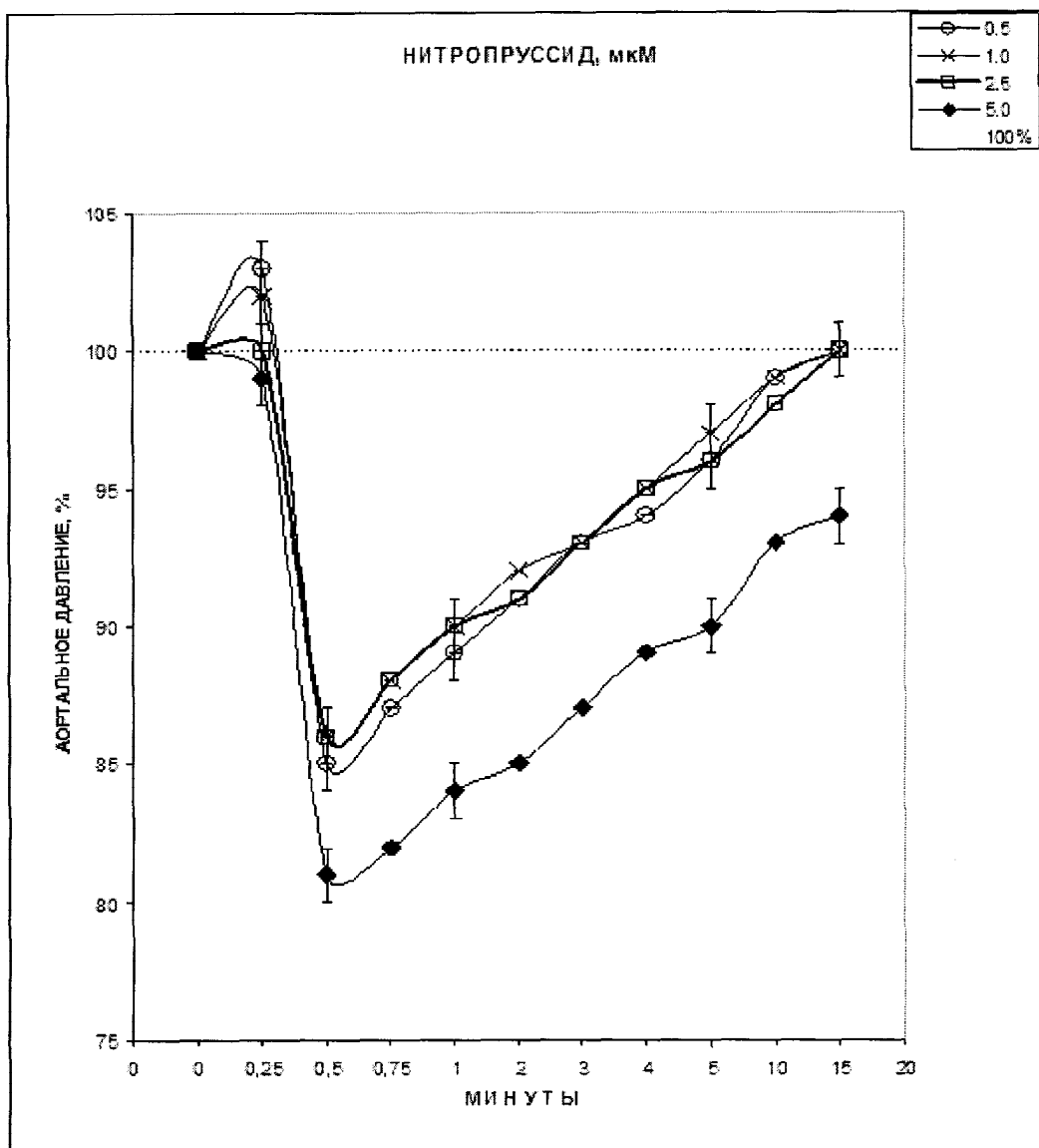
Формула изобретения

1. Применение биядерного сера-нитрозильного комплекса железа анионного типа формулы $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в качестве вазодилататорного лекарственного средства.

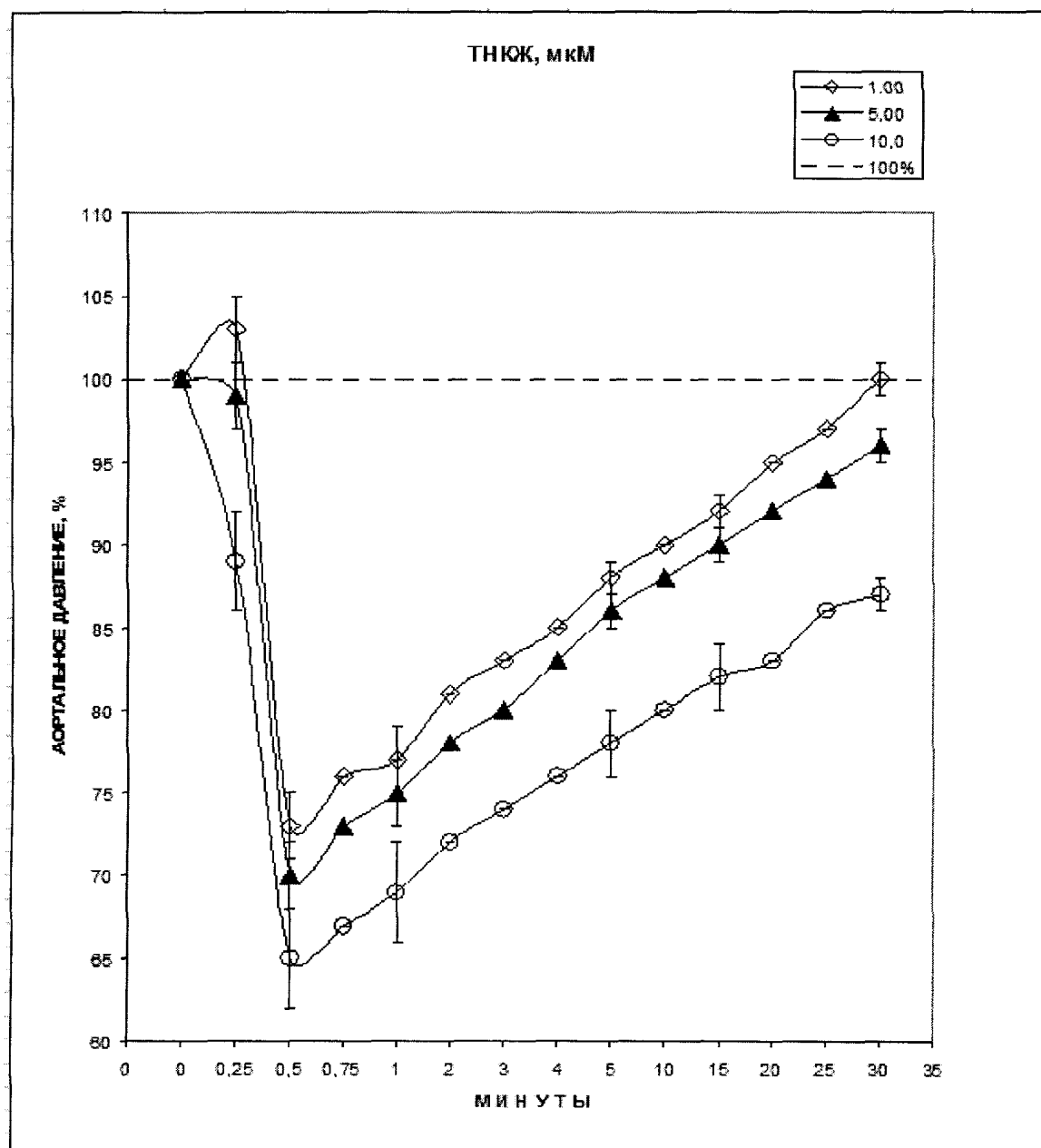
2. Применение биядерного сера-нитрозильного комплекса железа анионного типа формулы $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ для получения лекарственного средства для лечения ишемических заболеваний.



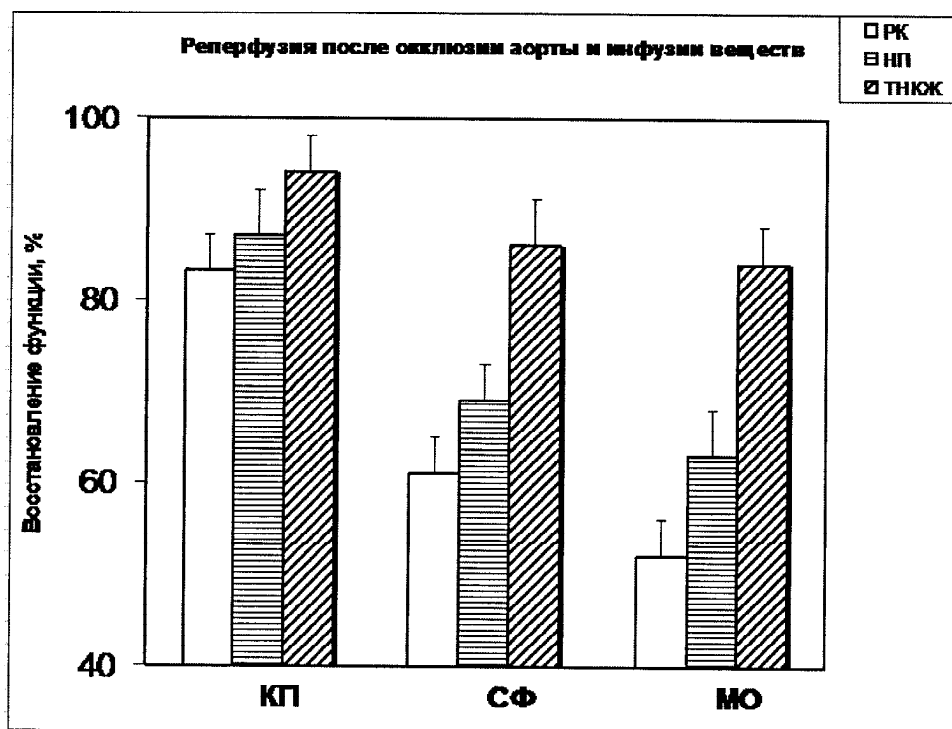
Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3



Фиг.4