

УДК: 616.127:616.152.21:615.015

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КАРДИОЦИТОПРОТЕКЦИЯ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ГИПОКСИИ-ИШЕМИИ-РЕОКСИГЕНАЦИИ

Епинетов М.А.

Астраханская государственная медицинская, Астрахань

В современных исследованиях в области кардиологии убедительно доказано, что улучшение энергетического метаболизма ишемизированного миокарда открывает перспективы разработки нового подхода к лечению сердечно-сосудистых заболеваний. В задачи исследования включалось разработать оптимальную модель гипоксии-ишемии-реоксигенации и изучить 10 лекарственных средств в данных условиях. Для оценки степени эффективности фармакологической кардиоцитопротекции в условиях модели гипоксия-ишемия-реоксигенация изучались 14 показателей электрокардиографического (ЭКГ) – мониторинга. В качестве наиболее эффективного лекарственного средства при моделировании условий гипоксии-ишемии-реоксигенации обладало кислород-транспортное соединение – эмульсия перфторана. Средней степенью эффективности обладали раствор аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), раствор кокарбоксылазы, раствор магния сульфата, раствор рибоксина, раствор солкосерила, раствор цитохрома- С и раствор эссенциале. Низкой степенью эффективности обладали раствор аскорбиновой кислоты и раствор карнитина хлорид.

В современных фундаментальных исследованиях в области кардиологии убедительно доказано, что концепция улучшения энергетического метаболизма ишемизированного миокарда открывает перспективы разработки нового подхода к лечению сердечно-сосудистых заболеваний [4, 11]. Ишемия миокарда представляется в большей степени, как метаболический феномен, основанный на недостатке поступления кислорода с уменьшением захвата глюкозы кардиомиоцитами, накоплением молочной кислоты (лактата), распадом гликогена, что и приводит к сократительной дисфункции миокарда [10]. Метаболизм глюкозы представлен двумя основными компонентами – гликолизом и окислительным фосфорилированием. В ходе гликолиза образование аденозинтрифосфата (АТФ) происходит в анаэробных условиях но при этом образуется всего около 5% от всего количества АТФ. Окислительное фосфорилирование происходит в митохондриях и требует большого количества кислорода для образования молекул АТФ [7, 8].

В задачи исследования включалось разработать оптимальную модель гипоксии-ишемии-реоксигенации для изучения влияния лекарственных веществ из различных фармакологических групп обладающих в той или иной степенью метаболическим воздействием на миокард.

Материалы и методы. Работа выполнена на беспородных крысах- самцах массой 160-220 грамм. Крысу наркотизировали внутрибрюшным введением 20% раствора гексенала из расче-

та 50 мг/кг. [6]. Далее крысе внутрибрюшинно вводили исследуемое лекарственное вещество из расчета одной шестой разовой терапевтической дозы для человека [3]. Через 20 минут подкожно вводили 0,1 миллилитр 0,1% раствора адреналина гидрохлорида. Спустя 3 минуты животное помещали в специальную камеру емкостью 2,1 л., где с помощью насоса Камовского создавалась гипоксическая среда, соответствующая высоте 11000 м. «Подъем» проводился со скоростью 200 м/с. Начиная от периода внутрибрюшинного введения лекарственного вещества, 10 минут нахождения на высоте 11000 метров и в период быстрой компрессии (реоксигенации) у крысы велось непрерывное мониторное наблюдение с записью электрокардиограммы. Мониторинг и запись электрокардиограммы велась со скоростью 50 мм/сек при усилении 2 mV на аппарате мингограф 82, Simens Elema Sweden. Полученные электрокардиографические данные были внесены в персонализированную индивидуальной карты для данного исследования. и расшифрованы согласно критериям анализа результатов электрокардиографической пробы с нагрузкой [1]. Результаты экспериментов обрабатывались по статистическим пакетам в стандартной программе “Microsoft Windows 98”, “Microsoft Exel 98” на персональном компьютере IBM PC/AT.

В качестве поиска способа метаболической кардиоцитопротекции в условиях гипоксии-ишемии-реоксигенации были взяты следующие

лекарственные препараты. Аскорбиновой кислоты раствор для инъекций 5% (Ascorbic acid solution for injections 5%). Фармакологическая группа: витамин. Фармакологическое действие: метаболическое. Режим дозирования: внутрибрюшинное введение 0,1 мл. 5 % раствора аскорбиновой кислоты на каждые 100 гр. массы крысы или из расчета 50 мг./кг. Аденозинтрифосфорной кислоты монокальциевая соль (Adesintriphosphate calcium). Фармакологическая группа: метаболическое средство. Фармакологическое действие: антиаритмическое; вазодилатирующее; коронародилатирующее; метаболическое. Режим дозирования: внутрибрюшинное введение 0,1 мл. раствора аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) на каждые 100 гр. массы крысы или из расчета 30 мг./кг. Карнитина хлорида раствор для инъекций 10% (Аплегин) (Carnitine chloride solution for injections 10% (Aplegine)). Фармакологическая группа: витамин. Фармакологическое действие: метаболическое; противогипоксическое; стимулирующее регенерацию. Режим дозирования: внутрибрюшинное введение 0,5 мл. раствора карнитина хлорида на каждые 100 гр. массы крысы или из расчета 500 мг./кг. Кокарбоксилазы гидрохлорид для инъекций (Cocarbonylase hydrochloride for injections). Фармакологическая группа: метаболическое средство. Фармакологическое действие: коферментное; метаболическое. Режим дозирования: внутрибрюшинное введение 0,15 мл. раствора кокарбоксилазы на каждые 100 гр. массы крысы или из расчета 21 мг./кг. Магния сульфата раствор для инъекций (Magnesium sulfate solution for injections). Фармакологическая группа: вазодилатирующее средство. Фармакологическое действие: артериодилатирующее; спазмолитическое. Режим дозирования: внутрибрюшинное введение 0,1 мл. 25% раствора магния сульфат на каждые 100 гр. массы крысы или из расчета 250 мг./кг. Перфторан (Perftoran). Фармакологическая группа: газотранспортное средство. Фармакологическое действие: газотранспортное; мембраностабилизирующее. Режим дозирования: внутрибрюшинно вводили 0,1 мл. эмульсии перфторана на каждые 100 гр. массы крысы или из расчета 1 мл./кг. Рибоксин (Riboxin). Фармакологическая группа: метаболическое средство. Фармакологи-

ческое действие: метаболическое. Режим дозирования: внутрибрюшинное введение 0,5 мл. 2 % раствора рибоксина на каждые 100 гр. массы крысы или из расчета 100 мг./кг. Солкосерил (Solcoseryl). Фармакологическая группа: стимулятор регенерации тканей. Фармакологическое действие: стимулирующее регенерацию. Режим дозирования: внутрибрюшинное введение 0,4 мл. раствора солкосерила на каждые 100 гр. массы крысы или из расчета 170 мг./кг. Цитохром-С для инъекций (Cytochrom-C for injections). Фармакологическая группа: метаболическое средство. Фармакологическое действие: метаболическое; противогипоксическое. Режим дозирования: внутрибрюшинное введение 0,4 мл. 0,25 % раствора цитохрома С на каждые 100 гр. массы крысы или из расчета 10 мг./кг. Эссенциале (Essentiale). Фармакологическая группа: гепатопротекторное средство. Фармакологическое действие: гепатопротекторное; гипополидемическое. Режим дозирования: внутрибрюшинное введение 0,4 мл. раствора эссенциале на каждые 100 гр. массы крысы или из расчета 223 мг./кг.

Полученные результаты. Для оценки степени эффективности фармакологической кардиоцитопротекции в условиях моделирования гипоксии-ишемии-реоксигенации изучались следующие показатели электрокардиографического (ЭКГ) – мониторинга: интервалы (PQ, QRS, QT, RR, TP, TQ), зубцы (P, R, S, T), сегмент ST, изменения частоты сердечных сокращений, появление различных нарушений ритма и проводимости. Значение величины показателей ЭКГ – мониторинга на высоте 11000 метров в течение 10 мин. наблюдения сравнивали с исходными показателями до «подъема» на высоту. Показатели ЭКГ – мониторинга после быстрой компрессии (реоксигенации) в течении первых 5 мин. наблюдения сравнивали с показателями на высоте 11000 метров и исходными показателями до «подъема» на высоту.

По степени эффективности кардиоцитопротекции лекарственные средства распределились следующим образом.

1 группа – обладали высокой степенью эффективности кардиоцитопротекции в условиях моделирования гипоксии-ишемии-реоксигенации.

Достоверность отличия (p) исходных показателей от показателей на высоте 11000 м в течение 10 мин. наблюдения	Изменения показателей зубцов P, S на высоте 11000 м в течение 10 мин. наблюдения достоверно (p<0.05) отличались от исходных показателей.
Достоверность отличия (p) исходных показателей от показателей при компрессии в течение 5 мин. наблюдения.	При компрессии в течение 5 мин. наблюдения величина следующих показателей достоверно (p>0.05) не пришли к исходным - интервал RR и величина частоты сердечных сокращений.

Внутрибрюшинное введение перфторана характеризовалось данными показателями.

2 группа - обладали средней степенью эффективности кардиоцитопротекции в условиях

моделирования реоксигенации.

гипоксии-ишемии-

Достоверность отличия (р) исходных показателей от показателей на высоте 11000 м в течение 10 мин. наблюдения	Изменения показателей интервалов PQ RR, TQ, T, зубцов P, R, S, величина частоты сердечных сокращений, появление нарушений проводимости на высоте 11000 м в течение 10 мин. наблюдения достоверно ($p < 0.05$) отличалось от исходных показателей.
Достоверность отличия (р) исходных показателей от показателей при компрессии в течение 5 мин. наблюдения.	При компрессии в течение 5 мин. наблюдения величина следующих показателей достоверно ($p < 0.05$) не пришло к исходным - интервалов TP и QT, величина зубца R.

Данные показатели были получены при внутрибрюшинном введении раствора аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), раствора кокарбоксилазы, раствора магния сульфата, раствора рибоксина, раствора солкосерила, раствора цитохрома - С и раствора эссенциале.

3 группа – обладали низкой степенью эффективности кардиоцитопротекции в условиях моделирования гипоксии-ишемии-реоксигенации.

Достоверность отличия (р) исходных показателей от показателей на высоте 11000 м в течение 10 мин. Наблюдения	Изменения показателей интервала TQ, зубцов P и R, отклонение сегмента ST, появление нарушений ритма и проводимости на высоте 11000 м в течение 10 мин. наблюдения достоверно ($p < 0.05$) отличалось от исходных показателей.
Достоверность отличия (р) исходных показателей от показателей при компрессии в течение 5 мин. Наблюдения.	При компрессии в течение 5 мин. наблюдения величина следующих показателей достоверно ($p < 0.05$) не пришло к исходным - интервалов RR, QRS, QT, зубца R, отклонения сегмента ST, возникшие нарушения ритма и проводимости.

Данные показатели были получены при внутрибрюшинном введении раствора аскорбиновой кислоты и раствора карнитина хлорид (левокарнитина).

4 группа - не обладают кардиоцитопротекцией в условиях моделирования гипоксии-ишемии-реоксигенации. Среди изучаемых фармакологических лекарственных средств не выявлено.

Обсуждение результатов. Известно, что снабжение сердца кислородом зависит в основном от величины коронарного кровотока и экстракции кислорода в коронарных капиллярах. Высокая интенсивность метаболизма сердечной мышцы обуславливает увеличенную экстракцию кислорода даже в физиологических условиях. Таким образом, степень десатурации крови в сосудах сердца чрезвычайно высока. Это означает, что факторы, снижающие коронарный кровоток и доставку кислорода в миокарде, должны непременно сказываться на функции сердца. Главным из этих факторов является спазм или тромбоз коронарных сосудов, гипоксия и гипоксемия [2, 9]. Максимальным временным критерием определения устойчивости сердца крыс к гипоксии считают $6 \pm 0,5$ минутный интервал нахождения животного в условиях острой гипоксии [5]. Хо-

телось бы отметить, что электрокардиографическое наблюдение (мониторинг) за работой сердца наиболее рано и быстро оценивает эффективность фармакологической кардиоцитопротекции в условиях моделирования гипоксии-ишемии-реоксигенации.

Выводы. При моделировании условий гипоксии-ишемии-реоксигенации высокой степенью эффективностью фармакологической кардиоцитопротекции обладало кислородтранспортное соединение – эмульсия перфторана. Средней степенью эффективности обладали раствор аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), раствора кокарбоксилазы, раствора магния сульфата, раствора рибоксина, раствора солкосерила, раствора цитохрома- С и раствора эссенциале. Низкой степенью эффективности обладали раствор аскорбиновой кислоты и раствор карнитина хлорид (левокарнитина).

Литература.

1. Аронов Д.М. //Кардиология.-1977.-Т.17.-№11.-с.73-80.
2. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника/Под общей ред. Ю.Л. Шевченко.- СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2000. – 384 с.

3. Гуськова Т.А. //Очерки отечественной фармакологии /Под ред. П.В. Сергеева, В.И. Петрова, Н.Л. Шимановского. – М.: - 2001. – С.360-373.
4. Диаз Р. //Сердце и метаболизм.- 2001.- №6.- С.9-14.
5. Зиновьев Ю. В., Козлов С.А., Савельев О.Н. Резистентность к гипоксии. – Красноярск: Изд-во Краснояр. ун-та, 1988. – 176 с.
6. Колла В.Э., Сыропятов Б.Я. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных. – М.: Медицина,1998. – 263 с.
7. Лопасчук Г.Д. //Сердце и метаболизм.- 2000.- №5.- С.1-2.
8. Лукьянова Л.Д. //Вестник Российской акад. мед. наук. – 2000. - № 9.- С. 3 – 11.
9. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
10. Spedding M., Tillement J.P., Morin D., Ridant A. // Therapie.- 1999.-№ 54 (5).- 627-35.
11. Taegtmeier H., King L. M., Jones B. E. //Am J Cardiol. – 1998.- № 82.- 54-60.

Pharmacological cardiocitoprotectors in conditions modelling hypoxia-ischemia-reoxygenas

Epinetov M.A.

In modern researches in the field of cardiology it is convincingly proved, that improvement of a power metabolism ishemie a myocardium opens prospects of development of the new approach to treatment of cardiovascular diseases. In research problems was included to develop optimum model гипоксии-ишемии-реоксигенации and to study 10 medical products in the given conditions. For an estimation of a degree of efficiency pharmacological cardiocitoprotectors in conditions of model hypoxia-ischemia-reoxygenas 14 parameters electrocardiografic - monitoring were studied. In quality of the most effective medical product at modelling conditions hypoxia-ischemia-reoxygenas had oxygentransportings connection - perftorans. An average degree of efficiency had a solution adesintriphosphate calcium , a cocarboxylase hydrochloride for injections, a magnesium sulfate solution for injections, solution riboxini, a solution solcoseryli, a Cytochrom-C for injections and a solution essentielle. Low degree of efficiency the ascorbic acid solution for injections and a carnitine chloride solution for injections had.