

В. М. ВИНОГРАДОВ, О. В. ВИНОГРАДСКИЙ, И. М. МАРКЕЛОВ,  
Л. В. ПАСТУШЕНКОВ, С. Ф. ФРОЛОВ

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Экспериментальная терапия повреждений миокарда различной природы (гипоксических, воспалительных, токсических) относится к наиболее актуальным проблемам теории и практики кардиологии. Чаще всего лечение инфаркта миокарда сводится к обеспечению минимальной нагрузки на сердечную мышцу, применению анальгетиков, коронарорасширяющих средств, антикоагулянтов, оксигенотерапии и пр. Несмотря на большие достижения отечественной и зарубежной клиники в терапии инфаркта миокарда эта проблема и до настоящего времени не разрешена. Смертность от инфаркта миокарда, особенно от его осложнений (кардиогенный шок), остается весьма высокой [3, 8, 11].

Известно, что омертвление сердечной мышцы наряду с болевым синдромом сопровождается кардио-кардиальными и кардио-сосудистыми рефлексами, способствующими возникновению аритмии и острого значительного снижения артериального давления. В свою очередь, это вызывает вторичное падение коронарного кровотока. Большое значение имеет также активация симпато-адреналовой системы с повышением уровня катехоламинов крови, оказывающих неблагоприятное влияние на трофику поврежденной ткани сердца. Возникает порочный круг, началом которого является зона инфаркта, а главными путями реализации патологических рефлексов—вегетативная иннервация. С точки зрения патогенеза этих нарушений заманчивой представлялась мысль об избирательной блокаде патологических рефлексов с помощью средств, которые лишены неблагоприятного воздействия на миокард.

В I серии наших исследований мы попытались дополнить существующие методы лечения кардиогенного шока с помощью ганглиолитиков, строго избирательно блокирующих передачу импульсов в ганглиях вегетативной иннервации. Однако применение ганглиолитиков в чистом виде небезопасно в связи с их отчетливым гипотензивным действием. Поэтому мы использовали метод «ганглионарного блока без гипотонии» (ГББГ), представляющий собой сочетанное назначение ганглиолитика и одного из вазопрессорных средств (мезатон, норадреналин). Этот метод был разработан одним из нас для профилактики сосудистых нарушений при травматических плановых операциях и неотложных вмешательствах у больных в состоянии шока [4, 5]. Он позволяет полностью блокировать сердечно-сосудистые рефлексы, снизить секрецию адрена-

лина мозговым веществом надпочечника и в то же время надежно контролирует уровень артериального давления.

Опыты были проведены на 24 собаках, у которых под неглубоким тиопенталовым наркозом и при искусственной вентиляции легких вскрывалась грудная клетка и на переднюю нисходящую ветвь левой коронарной артерии накладывалась лигатура, прекращавшая кровоток. Спустя 6—15 минут после перевязки сосуда, когда начинало развиваться нарушение ритма сердца и падало артериальное давление, внутривенно вводился 2%-ный гексаметоний (1,5—2,0 мл) и тотчас же начиналось капельное внутривенное введение раствора мезатона. Сразу же после введения ганглиолитика нарушения ритма сглаживались или исчезали совсем. В течение ближайших 12 часов у собак отмечались отдельные экстрасистолы. Классическая электрокардиографическая картина развивалась значительно медленнее (чем у контрольных животных), а в первые часы нередко отсутствовала. Снижение артериального давления у экспериментальных животных не отмечалось. Собаки легче переносили первый, острый период инфаркта миокарда.

Результаты экспериментов позволяют положительно оценить использование ГББГ в остром периоде инфаркта миокарда. Во второй части наших исследований выяснялись возможности лекарственного воздействия на течение репаративных процессов в зоне инфаркта. С этой целью 42 собакам с экспериментальным инфарктом миокарда назначали следующие препараты: метацил (200 мг/кг), апилак (30 мг/кг) и гутамин (30 мг/кг), начиная со 2-х суток—на протяжении 7—14—30 дней. Животные подопытных групп ежедневно получали один из препаратов (метацил—внутрь, остальные—под кожу).

Положительное влияние метацила на процессы репарации отмечалось в многочисленных работах. Метацил ускоряет заживление кожно-мышечных ран (1), дефектов роговицы [10], стимулирует процессы регенерации в поврежденной печени [9]. Способность метацила усиливать синтез белков [7], нуклеиновых кислот [9] и близость его к типичным пиримидиновым основаниям ДНК, позволяет думать о связи его с нуклеиновым обменом.

Апилак—продукт жизнедеятельности пчел, содержит комплекс витаминов (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>; РР, биотин, инозит, С и др.), свыше 20 аминокислот, ацетилхолин, углеводы, жиры, солевые вещества, оксиденцевою кислоту и другие мало изученные вещества белковой природы. В литературе имеются сообщения об успешном его применении при стенокардии и инфаркте миокарда [2], однако механизм этого действия в целом остается неясным.

Третий препарат—гутамин—повышает резистентность тканей и организма в целом к гипоксии.

В качестве контроля у всех собак регистрировали периодически ЭКГ, повторно из уха бралась кровь на биохимические исследования (при лечении гутамином), в конце сроков исследования животных убивали и проводили гистологическое изучение сердца. В серии опытов с

метацилом и апилаком в сердце (в зоне инфаркта и здоровых участков) определялось содержание сократимых белков и белков стромы. В ряде случаев проводились иммунологические исследования (прямая реакция поглощения антиглобулина по Штеффену).

У собак контрольной группы максимальные биохимические и гистологические изменения в зоне повреждения отмечались на второй неделе заболевания: количество миофибриллярных белков снижалось в среднем на 64%, саркоплазматических—на 8%, небелкового азота—на 62%; содержание белков стромы увеличивалось на 48%.

Эти изменения свидетельствуют о резком снижении количества контрактильных белков в зоне инфаркта и замещении их белками стромы. Нормализация белкового состава в зоне инфаркта наступала лишь к концу 2-го месяца опыта. Однако и в эти сроки содержание белков фракции Т и актомиозина оставалось сниженным. При гистологическом исследовании срезов миокарда через 15 суток после перевязки артерии обнаруживались многочисленные очаги некроза с отдельными участками малоизмененной ткани, вкрапление молодой рубцовой ткани, клеточная инфильтрация. Увеличение рубцовой ткани сохранялось и через 30 суток. К концу 2-го месяца образовался плотный рубец, однако в отдельных случаях встречались незначительные очаги расплавления.

Дистрофические изменения определяются на всем протяжении миокарда левого желудочка: несколько снижается количество контрактильных белков и увеличивается процент белков стромы (интактный участок миокарда через 15 суток опыта). Эти изменения согласуются с гистологическими находками в здоровых отделах сердца при инфаркте миокарда [6]. Мы полагаем, что в наших исследованиях перестройка состава контрактильных белков отражает компенсаторную гиперфункцию здоровых участков миокарда, которая развивается параллельно с рубцеванием некротического очага. Гистологические данные последовательно отражают процессы дистрофии, нормализации и гипертрофии неповрежденной мышцы левого желудочка.

При систематическом применении указанных препаратов были обнаружены отчетливые особенности в течении инфаркта миокарда у собак. Так, под влиянием метацила ускорялось развитие стромы в очаге некроза за счет более быстрого замещения поврежденного участка миокарда молодой соединительной тканью, которая уже через 15 дней пронизывала всю толщу миокарда. Организация соединительной ткани с образованием плотного рубца без вкрапления очагов расплавления ткани заканчивалась к концу месяца опыта. Разрастание стромы сопровождалось поглощением остатков мышечных волокон в очаге некроза, а содержание контрактильных белков оказалось на 38% ниже, чем у нелеченных животных. Дистрофические изменения в неповрежденных участках миокарда были значительно менее выражены.

Применение апилака также стимулирует процесс рубцевания зоны некроза: уже через 15 суток в области инфаркта можно было отметить исчезновение очагов расплавления, тонкие прослойки молодой соедини-

Таблица 1  
Изменения фракционного состава белков миокарда в зоне инфаркта  
(мг азота/г сырой ткани)

Группа животных	Число животных	Общий азот	Небелковый азот	Распределение белкового азота				
				саркоплазматические белки	Миофибриллярные белки			
					актомиозин	фракции Т	всего	строму
К о н т р о л ь								
Здоровые животные	16	29,45± 0,14	2,49± 0,09	8,17± 0,19	5,56± 0,1	3,29± 0,03	8,84± 0,12	8,98± 0,12
Инфаркт, 15 суток	4	25,27± 0,37	0,96± 0,01	7,53± 0,17	1,30± 0,09	1,90± 0,07	3,25± 0,14	13,33± 0,47
Инфаркт, 30 суток	4	26,82± 0,36	1,76± 0,11	6,75± 0,62	3,45± 0,53	2,54± 0,33	5,90± 0,74	12,54± 0,07
Инфаркт, 60 суток	4	27,39± 0,7	2,78± 0,1	7,01± 0,3	4,57± 0,5	2,12± 0,1	6,67± 0,5	11,00± 0,9
М е т а ц и л								
Инфаркт, 15 суток	2	25,65	0,96	7,82	1,22	1,84	3,05	13,63
Инфаркт, 30 суток	4	26,23± 0,45	1,79± 0,12	5,56± 0,26	2,30± 0,42	1,86± 0,20	4,03± 0,57	14,92± 1,07
А п и л а к								
Инфаркт, 15 суток	2	26,45	1,45	6,00	3,25	2,75	6,00	13,01
Инфаркт, 30 суток	4	27,49± 0,49	2,02± 0,1	6,90± 0,35	4,21± 0,41	2,33± 0,24	6,54± 0,33	11,90± 0,68

тельной ткани, гипертрофию мышечных волокон. К концу месяца после создания инфаркта миокарда процесс организации практически завершился, соединительная ткань была даже более зрелой, чем у нелеченных животных к концу второго месяца после перевязки коронарной артерии. Однако, при применении апилака содержание белков стромы в очаге некроза было меньшим, а количество актомиозина в зоне инфаркта миокарда было почти вдвое больше, чем у нелеченных собак при одинаковых сроках опыта. Таким образом, апилак также стимулирует процесс рубцевания, но, в отличие от действия метацила, он протекает медленнее. Третьей особенностью действия апилака является отчетливое влияние на трофику «здорового» миокарда. Значительно ускорялось развитие компенсаторной гипертрофии, причем соотношение изменений фракционного состава миофибриллярных белков (АМ и Т) было приблизительно та-

ким же, как и у нелеченных животных, но поступало по времени значительно быстрее.

У собак, получавших гутамин, ускорились процессы пролиферации, образование рубцовой ткани и ее созревание. Под влиянием препарата на 30—40% снижалось содержание фибриногена крови при одновременном увеличении количества протромбина в остром периоде. Концентрация С-реактивного белка не превышала (++)), тогда как в контроле она была постоянно высокой (++++) или (+++++). Кроме того, отмечалось достоверное снижение уровня трансаминаз и сиаловых кислот в сыворотке крови. В соответствии с улучшением гистологической картины и биохимических показателей наблюдалось весьма существенное ускорение динамики электрокардиограмм, которая завершалась к 14-му дню эксперимента. У всех животных, получавших гутамин, при проведении прямой реакции Штеффена на 14-й день наблюдения были получены отрицательные результаты, что косвенно подтверждает окончание воспалительных и некротических процессов в зоне повреждения.

В наших наблюдениях мы не встретились с проявлениями каких-либо побочных действий указанных препаратов. Таким образом, метацил, апилак и гутамин оказывают отчетливое положительное действие на течение экспериментального инфаркта и могут быть рекомендованы для апробации в клинике.

Первый опыт применения ГББГ у 38 больных с тяжелым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком и отеком легких (26 больных), в Институте скорой помощи им. Ю. Ю. Джанелидзе и 12 в клинике факультетской терапии ВМА им. С. М. Кирова дал весьма положительные результаты. Все больные были выведены из тяжелого состояния. Следует подчеркнуть, что для поддержания артериального давления в условиях ганглионарного блока требуются минимальные дозы вазопрессорных веществ, а иногда они оказываются вообще ненужными. Это может быть объяснено гиперадrenalемией, сопровождающей инфаркт миокарда.

Предварительные результаты позволяют положительно оценить применение данных препаратов при лечении инфаркта миокарда.

### В ы в о д ы

1. Сочетанное применение ганглиоблокирующих и вазопрессорных средств в остром периоде инфаркта миокарда может быть использовано для лечения ряда тяжелых осложнений заболевания, в том числе и кардиогенного шока.

2. Систематическое назначение животным с экспериментальным инфарктом миокарда метацила, апилака и гутамина позволяет ускорить процесс выздоровления, в основном за счет более быстрого образования рубца на месте некроза.

3. Возникновение инфаркта миокарда сопровождается характерными сдвигами в белковом составе как некротического, так и «здорового» участков сердца.

Военно-медицинская академия  
им. С. М. Кирова

Поступило 25/IX 1969 г.

Վ. Մ. ՎԻՆՈԳՐԱԴՈՎ, Օ. Վ. ՎԻՆՈԳՐԱԴՍԿԻ, Ի. Մ. ՄԱՐԿԵԼՈՎ,  
Լ. Վ. ՊԱՍՏՈՒՇԵՆԿՈՎ, Ս. Ֆ. ՖՐՈԼՈՎ

ՄԻՈԿԱՐԴԻ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԿ ԻՆՖԱՐԿՏԻ ՖԱՐՄԱԿՈԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ՈՐՈՇ՝  
ԱՍՊԵԿՏՆԵՐԸ

Ս մ փ ն փ ն լ մ

Շնորհի մոտ միոկարդի էքսպիրիմենտալ ինֆարկտի սուր շրջանում գանգլիոլիտիկի և վազոպրեսորի զուգակցված օգտագործումը նորմալացնում է հենոդինամիկական ցուցանիշները: Շարունակական փորձերում հաստատված է, որ մետացիլը, ապիլակը և գուտամինը, միոկարդի իշեմիզացված մասում, տարբեր ազդեցություն են ունենում ռեպարատիվ պրոցեսների վրա:

V. M. VINOGRADOV, O. V. VINOGRADSKY, I. M. MARKELOV,  
L. V. PASTUSHENKOV, S. F. FROLOV

CERTAIN ASPECTS OF PHARMACOTHERAPY IN EXPERIMENTAL  
MYOCARDIAL INFARCTION

S u m m a r y

In an acute period of experimental myocardial infarction in dogs an administration of gangliolytic in conjunction with vasopressor normalizes hemodynamic values. It is shown in chronic experiments that metacil, apilak and gutamin affect differently the restorative processes at the ischemized area of the myocardium.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бандман А. А. Автореф. дисс. канд. Л., 1958.
2. Бехтеева Л. Л. Информ. бюлл. НИИП. Рязань, 1962, 3, 109—113.
3. Виноградов А. В. Автореф. дисс. канд. Каунас, 1962.
4. Виноградов В. М., Тимофеев В. В., Дьяченко П. К. Материалы X Всесоюзной конференции фармакологов. Волгоград, 1962, 75—77.
5. Виноградов В. М., Дьяченко П. К., Тимофеев В. В., Фролов С. Ф. Вестник хирургии, 1964, 9, 93—100.
6. Горнак К. Г., Лушников В. Ф. Архив патологии, 1963, 1, 14—24.
7. Лившиц Р. И. Конференция по применению пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины. Л., 1963, 62—64.
8. Лукомский Л. Е., Кузьмина П. В. Советская медицина, 1963, 11, 3—12.
9. Нацюк М. В. Тезисы докл. науч. конф. слушателей ВМОЛА им. С. М. Кирова. Л., 1962, 95—96.
10. Самойлов Н. Н. Фармакология и токсикология, 1961, 4, 481—485.
11. Binder M. Am. J. Med. 1955, 18, 622—628.