

И. К. СОКОЛОВ, Р. С. СУЗДАЛЬНИЦКИЙ, Т. А. ТУНИЦКАЯ, Е. Е. БЕЛЕНЬКИЙ

## ВЛИЯНИЕ РИБОКСИНА В КОМПЛЕКСЕ С ОРОТАТОМ КАЛИЯ НА РАЗВИТИЕ ЭКСЦЕНТРИЧЕСКОЙ ГИПЕРТРОФИИ СЕРДЦА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ранее нами было показано, что инозин—предшественник АТФ—способствует предотвращению эксцентрической гипертрофии сердца при экспериментальном стенозе аорты [9]. В то же время известно, что применение оротовой кислоты и ее солей, являющихся исходным продуктом для биосинтеза нуклеиновых кислот [15], также препятствует возникновению декомпенсации сердца у животных с компенсаторной гипертрофией миокарда [2].

Представляло интерес выявить возможность предупреждения развития эксцентрической гипертрофии сердца с помощью рибоксина (отечественного образца инозина) и оротата калия при совместном использовании в связи с тем, что эти соединения могут создавать наиболее совершенное энергетическое и пластическое обеспечение сократительной функции миокарда.

*Материал и методы.* Исследование было проведено на 69 белых беспородных крысах обоего пола с исходным весом 110—120 г: в I группу входили интактные животные, во II—животные с экспериментальным стенозом аорты и в III группу—крысы со стенозом аорты, которым вводили рибоксин в комбинации с оротатом калия в дозах 25 и 50 мг/кг соответственно металлическим зондом внутрижелудочно ежедневно после 45 дней от создания стеноза брюшной аорты. Препараты вводили в течение 10,5 месяцев. Стенозирование брюшной аорты производили по методу Veznak [10] в модификации А. Х. Когана [3].

В течение экспериментального периода у животных всех групп определяли следующие показатели: изменение веса тела, электро- и векторкардиограммы, устойчивость крыс к однократной физической плавательной нагрузке. Электрокардиограммы (ЭКГ) снимали на одноканальном электрокардиографе в 3 стандартных отведениях при скорости движения ленты 25 мм в сек., а векторкардиограммы (ВКГ) регистрировали в пятиплоскостной перикардиальной системе по Акулиничеву И. Т. Устойчивость животных к однократной плавательной нагрузке определяли по продолжительности плавания крыс в ванне с водой при температуре 28—30° со свинцовым грузом 7,5% от веса тела, прикрепленным к хвосту, до максимального утомления. После окончания опытов животных забивали и взвешивали сердце, вилочковую и щитовидную железы, печень и надпочечники, а затем вычисляли их относительный вес на 100 г веса тела. В каждой из групп учитывали число животных с концентрической или эксцентрической гипертрофией сердца. Кроме того, проводили гистологическое изучение сердечной мышцы у экспериментальных животных. При гистологическом исследовании срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по ван Гизону.

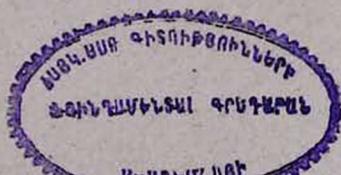
*Результаты и их обсуждение.* За время наблюдения во II группе животных из 25 крыс погибло 11, в то время, как в III группе—только 3 крысы (табл. 1). Следует отметить, что в конце экспериментального периода у животных II группы отмечали резкое отставание в весе, особенно выраженное у самок (на 41,5% по сравнению с таковым у интактных животных I группы). Длительность плавания крыс II группы была также уменьшена по сравнению с такими же показателями у животных I и III групп (табл. 1). Кроме того, у животных II группы сердце находилось в состоянии эксцентрической гипертрофии. Толщина стенки левого желудочка у этих животных была на 23% меньше, чем у крыс I группы.

Длительное введение рибоксина в комплексе с оротатом калия предотвращало развитие эксцентрической гипертрофии сердца у животных III группы и способствовало увеличению толщины стенки левого желудочка на 16% по сравнению с животными II группы. Относительный вес сердца животных II группы на 12% превышал «критический» вес, установленный для крыс и равный 400 мг/100 г [1], в то время, как у животных III группы он соответствовал «критическому».

Введение оротата калия совместно с рибоксином в течение 10,5 месяцев препятствовало уменьшению веса вилочковой железы и печени у животных III группы (табл. 1). Отмеченное снижение веса внутренних органов у животных II группы, вероятно, является отражением падения биосинтетических процессов, в частности биосинтеза белка, и усиления катаболизма [7] и согласуется с данными об угнетении включения меченных аминокислот в организме животных со стенозом аорты при развитии эксцентрической гипертрофии сердца [6, 15].

При гистологическом исследовании миокарда животных II группы обнаружены расстройства кровообращения, характеризующиеся участками диффузных кровоизлияний и образованием в межмышечных пространствах овальных полостей, заполненных кровью. Кроме того, наблюдалась неравномерная гипертрофия мышечных волокон сердца. Значительная часть волокон находилась в состоянии атрофии. Поперечная исчерченность их была нечеткой. Цитоплазма отдельных мышечных волокон неравномерно воспринимала эозин и была вакуолизована. Мышечные ядра большей частью были мелкие, гиперхромные, смещенные к периферии клетки. В интерстиции сердца наблюдалось скопление лимфоидных элементов, а также очаги кардиосклероза. Стенки крупных сосудов были утолщены, разрыхлены, а их мышечная оболочка гипертрофирована.

У животных III группы не наблюдалось нарушений кровообращения и изменений со стороны сосудов. Мышечные волокна были гипертрофированы и имели выраженную поперечную исчерченность и равномерную окраску эозином. Гипертрофированные светлые или умеренно гиперхромные ядра мышечных волокон наиболее часто были расположены в центральной части волокна. В ряде случаев встречались лишь отдельные участки кардиосклероза.



Таким образом, длительная гиперфункция сердца, вызванная созданием стеноза аорты у крыс, ведет к развитию эксцентрической гипертрофии сердца, характеризующейся морфологическими изменениями в миокарде. Использование рибоксина в комбинации с оротатом калия в течение 10,5 месяцев предотвращало развитие эксцентрической гипертрофии сердца.

По данным электрофизиологических исследований у животных II группы отмечена значительная перегрузка желудочков сердца. Это проявлялось в выраженной тахикардии, появлении на ЭКГ политопных, часто групповых экстрасистол, отчетливом удлинении интервалов PQ и QRS, увеличении величины систолического показателя, снижении амплитуды зубцов T и смещении сегментов ST вверх от изолинии.

ВКГ свидетельствовало о развитии патологической гипертрофии и характеризовалось незамянутостью петель QRS и T, снижением амплитуды петли T, дискордантностью углов QRS и T (см. табл. 1).

У животных III группы подобные изменения встречались лишь в отдельных случаях. Данные ЭКГ и ВКГ свидетельствовали о меньших отклонениях в состоянии обменных процессов в сердечной мышце.

Результаты сопоставления анатомо-морфологических и ВКГ данных не выявили зависимости между характером изменения фаз де— и реполяризации ВКГ—петель с абсолютным весом сердца и толщиной его стенки. У животных III группы практически не встречалось ВКГ—признаков патологической гипертрофии, в 100% случаях имевших место у животных II группы.

Длительность плавания у крыс с отсутствием признаков ухудшения метаболических процессов в ВКГ—отображении была в обеих группах достоверно больше, чем при их наличии.

Известно, что нарушение биосинтеза нуклеиновых кислот и белков и связанных с этим изменений внутриклеточных структур миокарда позволило найти пути воздействия на процессы, определяющие развитие гипертрофии сердца. В основе этого лежит стимуляция пластических и энергетических процессов в миокарде с помощью фармакологических средств [4]. К таким препаратам можно отнести оротат калия и рибоксин.

Применение оротата калия в комплексе с рибоксином в нашем исследовании предупреждало развитие эксцентрической гипертрофии сердца при его хронической гиперфункции. В биохимическом плане пути осуществления указанного эффекта препаратов еще окончательно не выяснены. Рядом авторов показано, что развитие сердечной недостаточности у людей сопровождается снижением уровня кислоторастворимых пуринов в миокарде [13], которое, вероятно, обуславливает падение содержания макроэргических соединений (АТФ и креатин-фосфата) в сердце [11, 16, 18], а также снижение синтеза нуклеиновых кислот и белка [4].

Согласно литературным данным, один из исследуемых препаратов—рибоксин (инозин)—является предшественником пуриновых основа-

ний нуклеиновых кислот [12], а также прекурсором АТФ в миокарде [19]. Возможно, что при экзогенном введении рибоксина восполняется дефицит синтеза этих соединений, а это является одной из причин при обеспечении предупреждения развития эксцентрической гипертрофии и декомпенсации сердца. Другой компонент комплекса препаратов—кальциевая соль оротовой кислоты—принимает активное участие в биосинтезе не только пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот, но и других метаболитов [5, 8, 14].

Этим, вероятно, можно объяснить тот факт, что введение рибоксина в комбинации с оротатом калия на ранних сроках формирования гипертрофии сердца явилось одним из основных факторов, обеспечивающих предупреждение развития эксцентрической гипертрофии, что в свою очередь дает основание предположить не только о текущем, но и положительном долгосрочном прогнозе по предупреждению декомпенсации сердца, наступающей чаще всего при переходе концентрической гипертрофии в эксцентрическую [17].

НИИ по биологическим испытаниям химических соединений,

Московская обл.

Поступила 15/XI 1979 г.

Ի. Կ. ՍՈԿՈԼՈՎ, Ռ. Ս. ՍՈՒԶԱԼՆՑԿԻ, Տ. Ա. ՏՈՒՆԻՑԿԱՅԱ, Ե. Ե. ԲԵԼԵՆԿԻ

ԿԱԼԻՈՒՄ ՕՐՈՏԱՏԻ ՀԵՏ ՌԻԲՕՔՍԻՆԻ ՄԻԱՑՈՒԹՅԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ՍՐՏԻ ԷՔՍԵՆՏՐԻԿ ՀԻՊԵՐՏՐՈՖԻԱՅԻ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ՎՐԱ

Ս մ փ ն փ ն լ մ

Կալիումի օրոտատի հետ սիրոքսինի կոմպլեքսի երկարատև ներարկումը առտայի փորձարարական նեղացմամբ առնետներին արգելակում էր սրտի էքսցենտրիկ հիպերտրոֆիայի զարգացմանը և փոքրացնում էր սրտի կողմից ֆունկցիոնալ և կառուցվածքային խանգարումների արտահայտվածությունը:

I. K. Sokolov, R. S. Souzalnitski, T. A. Tounitskaja, E. E. Belenki

The Effect of Potassium Orotate and Ryboxine Combination  
on The Development of the Excentric Heart Hypertrophy

S u m m a r y

Prolonged administration of ryboxine in combination with potassium orotate to rats with experimental aortic stenosis prevented the development of excentric heart hypertrophy and decreased the cardiac functional and morphological disturbances.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бельский Е. Е. и соавт. Фармакол. токсикол., 1966, 6, 685—688.
2. Бельский Е. Е., Погосова А. В., Туницкая Т. А. Фармакол. токсикол., 1968, 3, 273—274.
3. Коган А. Х. Бюлл. exper. мед., 1961, 1, 112—115.
4. Меерсон Ф. З., Заяц Т. Л. Бюлл. exper. мед., 1960, 7, 32—36.
5. Меерсон Ф. З. Компенсаторная гипертрофия и недостаточность сердца. М., 1960.
6. Погосова А. В., Бельский Е. Е. Вопросы мед. химии, 1969, 4, 343—346.
7. Степанян Е. П., Баркан И. Н. Энергетика оперированного

- сердца. М., 1971. 8. *Arvidson H. et al.* J. Biol. Chem., 1949, 179, 169—173. 9. *Belenki E. E., Sokotov I. K.* Cor et vasa, 1975, 17, 57—65. 10. *Beznak M. J.* Physiol., 1963, 120, 23. 11. *Bucley N. M.* Amer. J. Physiol., 1970, 218, 1399—1405. 12. *Gabrio B. W., Henne Kens F. M.* Biochem. biophys., 1955, 18, 585—590. 13. *Magem J. H., Myers V. C.* Arch. Int. Med., 1946, 78, 441—446. 14. *Nipper H. A., Blumberger K.* Physiol. Pathol. Ther., 1966, 2, 141—142. 15. *Reichard P.* Acta Chem. Scand., 1949, 3, 442—444. 16. *Schumann H.* Dietrich, Steinkt, 1950. 17. *Selecki et al.* Bull. Wild Health Org. 1963, 28, 289—272. 18. *Szekeres L., Schein M. J.* Cardiol (L.), 1959, 34, 19—27. 19. *Tsuba K. K., Bucley N. M.* Circulat. Res., 1965, 16, 343—352.