

П. Ф. ЛИТВИЦКИЙ

ДИНАМИКА НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В СЕРДЦЕ И ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Процесс перекисного свободнорадикального окисления липидов (ПСОЛ) миокарда является, как свидетельствуют экспериментальные данные последних лет [3—5, 8], одним из необходимых компонентов поддержания гомеостаза, прежде всего такой динамической системы, как липидная фаза биологических мембран, определяющих, в свою очередь, характер, интенсивность и кинетику клеточного метаболизма. Высказано также предположение о выполнении липидными перекисями и свободными радикалами в норме роли неспецифических «молекулярных фагов», уничтожающих разрушенные и поврежденные элементы клеток [8]. Вместе с тем чрезмерная интенсификация ПСОЛ является одним из ведущих патогенетических механизмов многих патологических процессов, в том числе одного из наиболее часто встречающихся у человека—транзиторной коронарной недостаточности [7, 10, 11]. Последняя проявляется, в зависимости от продолжительности периода ишемии миокарда (Иш. М.), в нескольких формах—стенокардии стабильного течения, промежуточного коронарного синдрома (предынфарктное состояние, нестабильная стенокардия), а также состояний после хирургической реваскуляризации миокарда в острый (ишемический) период инфаркта [10, 12, 13].

Экспериментальные исследования, выполненные на изолированном сердце, показали, что гипоксия сочеталась со снижением активности факторов антиоксидантной системы (АОС) миокарда, а активация ПСОЛ при постгипоксической реоксигенации—с нарастанием продукции мощного инициатора этого процесса—супероксидного радикала O_2 [14, 15].

Учитывая приведенные факты, в настоящей работе поставлена цель, во-первых, сопоставить динамику напряжения кислорода и интенсивности ПСОЛ в миокарде, во-вторых, изучить эффекты применения антиоксидантов различного механизма действия при ОТКН.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на 127 белых беспородных крысах-самцах массой в 200 ± 10 г. Воспроизведение ОТКН, определение и оценку показателей сократительной функции и ритма сердца проводили по описанным ранее методикам [10—12], под уретановым наркозом (1200 мг/кг) в условиях искусственной вентиляции легких атмосферным воздухом. Длительность периода Иш. М. была равна 10, 20, 40 и 120 мин., постишемической реперфузии (ПРП)—40—60 мин. Интенсивность ПСОЛ в зоне Иш. М. и ПРП регистрировали по хемилюминесцентному критерию, отражающему скорость на

чального этапа процесса—образования свободных радикалов [5],—а также по содержанию конечных продуктов ПСОЛ—флюоресцирующим шиффовым основаниям липидной фракции кардиомиоцитов [5, 16]. Напряжение кислорода в ткани миокарда измеряли плавающим игольчатым платиновым электродом на полярографе LP-7E (ЧССР). Препараты вводили в дозах: гутимин—100 мг/кг; селенит натрия—30 мкг/кг, внутривенно; альфа-токоферол—80 мг/кг, внутримышечно.

Результаты и их обсуждение. Развитие ОТКН характеризовалось усилением процесса ПСОЛ, носящим стадийный характер (рис. 1). При этом в целом динамика интенсивности хемилюминесценции липидов, отражающей скорость образования свободных радикалов (начальный

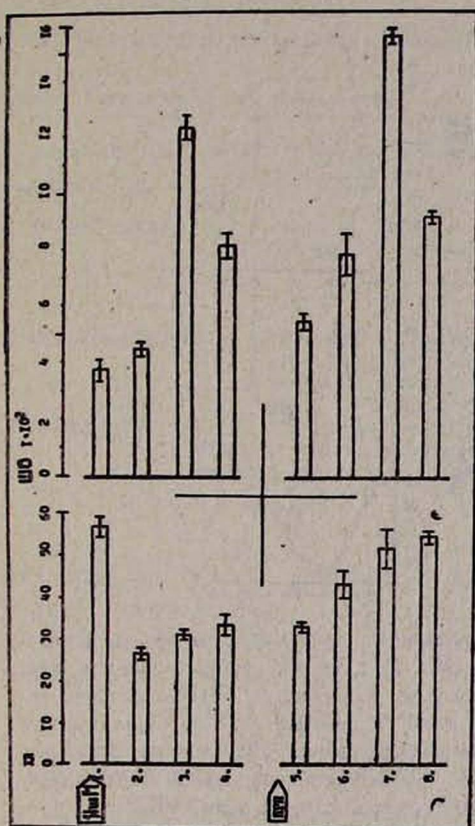


Рис. 1. Динамика свободнорадикального перекисного окисления липидов миокарда при транзиторной коронарной недостаточности ($M \pm m$). По оси абсцисс—интенсивность хемилюминесценции (ХЛ) липидов и флюоресценции шиффовых оснований (ШО) в имп/сек. Иш. М.— период ишемии миокарда. ПРП— период постшемической реперфузии. 1—Иш. М. 10 мин., 2—20 мин., 3—40 мин., 4—120 мин., 5—Иш. М. 10 мин.+ПРП 40 мин., 6—20+40 мин., 7—40+40 мин., 8—120+40 мин. Количество проб в каждой точке—35. Темная часть столбиков—фоновая ХЛ и флюоресценция ШО.

этап ПСОЛ) и конечных продуктов его—шиффовых оснований,—была принципиально сходной. Вместе с тем имелось и существенное отличие. Оно заключалось в двухфазном характере активации ПСОЛ в период Иш. М.—на 10 и 40-й мин. при регистрации флюоресценции шиффовых оснований, чего не наблюдалось в динамике хемилюминесценции липидов. Это дает основание по крайней мере для двух заключений: 1) инициаторы ПСОЛ (в частности, свободные радикалы) определяют принципиальную направленность процесса—усиление или ослабление его; 2) динамика течения промежуточных и конечных этапов перекис-

ного окисления зависит не только от начальной (свободнорадикальной) реакции, но и от других факторов, прежде всего от наличия и/или концентрации про- и антиоксидантов в ткани миокарда. Одним из веских аргументов в пользу последнего положения являются многочисленные литературные сведения о снижении активности и/или содержания биоантиоксидантов в гипоксическом миокарде—супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, SH-содержащих групп и др. [3, 4, 6, 9, 14, 15]. Учитывая полученные *in vitro* данные о существенной роли кислорода в активации ПСОЛ [5, 14, 15], на следующем этапе работы была изучена динамика pO_2 в ткани миокарда. Исследование показало ожидаемый результат—снижение напряжения кислорода в зоне ишемии в период Иш. М. и быстрое восстановление до уровня, близкого

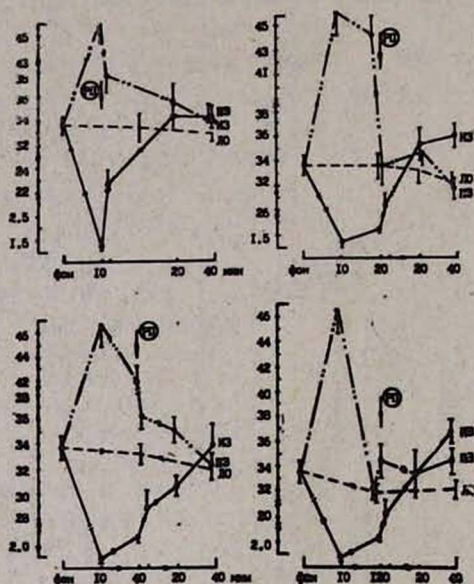


Рис. 2. Динамика напряжения кислорода в ткани миокарда при транзиторной коронарной недостаточности ($M \pm m$). По оси абсцисс—время в мин. По оси ординат—напряжение кислорода в мм рт. ст. РП—окончание периода ишемии миокарда, начало периода реперфузии. ИЗ—ишемическая зона. ПЗ—пограничная (с ишемической) зона. ЛО—ложная операция. Фон—период до воспроизведения транзиторной коронарной недостаточности. Количество животных в каждой точке—9.

к фоновому, при РП (рис. 2). Вместе с тем было выявлено три факта, имеющих, на наш взгляд, существенное значение для обсуждаемого вопроса: 1) pO_2 при Иш. М. никогда не достигало нулевого значения. Минимальный его уровень—на 10-й мин. Иш. М.—был равен 1,3 мм рт. ст.; 2) в процессе ишемии отмечалось увеличение напряжения кислорода в миокарде—на 20-й мин. Иш. М. оно было равно 1,8 мм рт. ст.; на 40 и 120-й мин. равнялось, соответственно, 2,2 и 2,4 мм рт. ст.; 3) в периинфаркционной зоне, прилегающей к миокарду бассейна перевязанной артерии, pO_2 в период Иш. М. возрастало, особенно в первые

10 мин. (рис. 2). Приведенные данные являются основанием для важного утверждения: даже в условиях ишемии миокарда имеется ведущее необходимое условие активации в нем ПСОЛ—свободный кислород. Если учесть, что снижение pO_2 при Иш. М. происходит не моментально (через 20 сек. Иш. М. оно составляет по данным [17] 50% от фона), а ПСОЛ является целным процессом [5, 18], то ясно, что нет ничего парадоксального в факте его инициации уже на начальном этапе Иш. М. В дальнейшем, как всякая цепная реакция, процесс ПСОЛ приобретает лавинообразный характер и мало зависит от наличия или отсутствия инициальных факторов. Увеличение флюоресценции шиффовых оснований, наблюдаемое нами на 40-й мин. Иш. М., и хемилюминесценции липидов на 120-й мин. совпадало с некоторым повышением в эти отрезки времени pO_2 в миокарде, а также с описанным [14, 15] снижением активности факторов АОС.

Таблица 1

Звенья антиоксидантной системы (АОС) и некоторые факторы ее активации

| Звенья АОС | Факторы активации | Механизмы действия |
|-----------------------|--|---|
| I. „Антикислородное“ | гутимин, ретинол, каротиноиды, рибофлавин | активация утилизации кислорода митохондриями, повышение сопряжения окисления и фосфорилирования |
| II. „Антирадикальное“ | соединения селена, супероксиддисмутаза, токоферол, ионол | акцепция и детоксикация свободных радикалов |
| III. „Антиперекисное“ | соединения селена, глутатионлипопероксидаза, каталаза, серотонин | разрушение и/или инактивация перекисей |

Постишемическое возобновление кровотока в коронарных артериях сердца сопровождалось нарастанием ПСОЛ за исключением ПРП после кратковременной—10 мин.—Иш. М. (см. рис. 1). Это совпадало во времени с увеличением pO_2 в ранее ишемизированном миокарде (см. рис. 2). Исследования [15] *in vitro* показали, что реоксигенация сердца после 20 и 40-й мин. его гипоксической перфузии не сочетается с повышением активности АОС, а после 60-й мин. она продолжает еще больше снижаться. Приведенные данные позволяют отнести увеличение pO_2 и снижение активности АОС в миокарде к числу решающих факторов интенсификации ПСОЛ при реперфузии после длительной—20—120 мин.—Иш. М. ПРП после кратковременной (10-минутной) Иш. М. сочетается с некоторым снижением ПСОЛ, что, очевидно, обеспечивается еще достаточно высокой на данном этапе Иш. М. активностью АОС.

Совокупность полученных фактов дает основание выделить 3 последовательных уровня интенсификации ПСОЛ при транзиторной коронарной недостаточности (что не исключает наличия их и при других патологических процессах): 1) кислородная инициация ПСОЛ («кисло-

родный» уровень); 2) самоускоряющееся лавинообразное нарастание содержания свободных радикалов («свободнорадикальный» уровень); 3) образование перекисей, прежде всего липидов, индуцируемое свободными радикалами («перекисный» уровень). На основании приведенных выше наших и литературных [5, 7, 14, 18] данных возможна также дифференцировка звеньев АОС и факторов их активации (табл. 1). Учитывая постоянный характер перекисных процессов в тканях, о чем говорилось в начале статьи, есть основания предполагать и существования в них постоянно действующих «эшелонов» АОС (в частности, указанных в табл. 1). Если эти допущения верны, то применение антиоксидантов с преимущественным действием в каком-либо из звеньев АОС должно давать различный по степени подавления ПСОЛ эффект. Использование нами антигипоксанта гутимины, стимулирующего утилизацию кислорода митохондриями, повышающего степень сопряжения дыхания с фосфорилированием [1, 2] и, следовательно, уменьшающего количество свободного кислорода в миокарде, особенно при ПРП, привело к более выраженному подавлению ПСОЛ (на 47—58% в сравнении с контролем), чем применение селенита натрия (на 11—47%), реализующего свое антиоксидантное действие на следующих—«антирадикальном» и «антиперекисном»—уровнях [18], или альфа-токоферола (торможение ПСОЛ на 9—18%), влияющего на «антирадикальный» уровень АОС [3—5, 7].

† Московский медицинский институт
им. И. М. Сеченова

Поступила 30/VI 1981 г.

Գ. Յ. Լիտվիտսկի

ԹԹՎԱՄԵՆԻ ԼԱՐՎԱՄՈՒԹՅԱՆ, ՍՐՏԻ ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ՊԵՐՕՔՍԻԴԱՅԻՆ ԹԹՎԱՄԵՆԱՑՄԱՆ ԴԻՆԱՄԻԿԱՆ ԵՎ ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏԵՆԵՐԻ ՊԱՇՏՊԱՆԻՉ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ԱՆՑՈՂԻԿ ԻՇԵՄԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Աշխատանքում ցույց է տրված թթվածնի էական դերը իշեմիայի ժամանակ՝ սրտամկանի լիպիդների պերօքսիդային թթվածնաման ներծծման և հետիշեմիկ պսակաձև արյան հոսքի վերականգնման պրոցեսի ուժեղացման համար:

P. F. Litvitski

Dynamics of Oxygen Tension, Peroxide Oxidation of the Heart Lipids and Protective Effect of Antioxidants in Myocardial Transitory Ischemia

S u m m a r y

The significant role of oxygen in initiation of peroxide oxidation of the myocardium lipids is shown in case of ischemia and in intensification of the process in postischemic resumption of the coronary blood flow.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Александрова А. Е. Тезисы докл. IV съезда фармакологов СССР. Л., 1976, 6—7.
2. Асатрян М. А., Александрова А. Е. Материалы I съезда невропатологов и психиатров Белоруссии. Минск, 1974, 62—63.
3. Бурлакова Е. Б., Алесенко А. М., Молочкина Е. М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М., 1975.
4. Бурлакова Е. Б. Кардиология, 1980, 8, 48—52.
5. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
6. Дундик Л. Б., Биленко М. В., Алесенко А. В. и др. Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1980, 5, 556—558.
7. Қалмыкова В. И. Дисс. докт., М., 1978.
8. Қоган А. Х., Қудрин А. Н., Лукьянова Л. О. В кн.: «Тезисы 18 Всесоюз. съезда терапевтов». Л., 1981, часть 1, 154—156.
9. Ланкин В. З. Кардиология, 1980, 8, 42—46.
10. Литвицкий П. Ф., Қоган А. Х., Қудрин А. Н., Лукьянова Л. О. Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1981, 3, 271—274.
11. Литвицкий П. Ф., Қоган А. Х., Қудрин А. Н., Лукьянова Л. О., Ольбинская Л. И. Фармакология и токсикол., 1981, 3, 303—306.
12. Литвицкий П. Ф., Медведев Ю. М., Аксюк М. А., Плешанов А. В. Кровообращение, 1980, XIII, 3, 17—22.
13. Ольбинская Л. И., Брагина Г. И., Литвицкий П. Ф. Тер. архив, 1980, 5, 50—54.
14. Guarneri C., Flamigni F., Caldarera C. J. Mol. and Cell. Cardiol., 1979, 11, 9, 2, 20.
15. Guarneri C., Flamigni F., Caldarera C. Idem, 1980, 12, 8, 798—808.
16. Folch J., Less M., Stanley S. J. Biol. Chem., 1957, 226, 497—509.
17. Koyama T., Sosaizima T., Yagi T., et al. Internat. Tymp. Cambridge, 1977, New York—London, 1978, 429—432.
18. Tappel A. Fed. Proc., 1965, 24, 73—78.

УДК 616.127—005.8+616.12—073.97

Г. Х. АДНАЛЯН, А. Л. АЗИЗЯН, А. С. ТОПЧЯН, И. К. СЕРЕБРЯКОВА

ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА, В УСЛОВИЯХ КУРОРТА «АРЗНИ»

В связи с достижениями современной кардиологии в области лечения инфаркта миокарда и снижением процента смертности от него в острый период важное значение приобретает совершенствование восстановительного лечения.

Исследования показали, что в фазе выздоровления у больных инфарктом миокарда сохраняются признаки функциональной недостаточности миокарда и коронарного кровообращения, а также значительное снижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы [1, 6—8, 11, 12]. Поэтому большого внимания заслуживает изучение периода пребывания больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в местных кардиологических санаториях—важном звене принятой в советском здравоохранении системы этапного восстановительного лечения «стационар—санаторий—поликлиника» [2—4].

Целью нашего исследования явилось изучение динамики состояния коронарного кровообращения у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в процессе прохождения курса долечивания в условиях курорта «Арзни».