

КОРРЕКЦИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ПРИ
ОСТРОЙ ТРАНЗИТОРНОЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ГУТИМИНОМ И НАДФ

В последнее время в экспериментальной и клинической кардиологии большое внимание уделяется последствиям транзиторных нарушений коронарного кровотока, сопровождающихся депрессией сократительной функции и развитием аритмий сердца как в период ишемии миокарда (ИшМ), так и при последующей реперфузии (РП). Инициальным фактором этих изменений является гипоксия в зоне ИшМ и РП, а также в периинфаркционных участках сердца, ведущая к дефициту макроэргических соединений в кардиомиоцитах [1—3, 6, 10, 12].

Показано, что при острой транзиторной коронарной недостаточности (ОТКН) существенную роль в повреждении кардиомиоцитов как при ИшМ, так и при РП играет активация процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ). Вместе с тем известно, что гутимин способен тормозить процесс ПОЛ [5, 8, 9]. В отношении влияния НАДФ, а также его восстановленной формы—НАДФН на процесс ПОЛ, единого мнения до сих пор не существует [4, 11].

Учитывая эти факты, мы предприняли настоящее исследование с целью изучения динамики сократительной функции и ритма сердца при ОТКН в условиях применения гутимина и НАДФ.

Методика исследования. Работа выполнена на 30 белых беспородных крысах-самцах массой 200 ± 10 г. ОТКН воспроизводили под уретановым наркозом (1200 мг/кг) по методике [7] в условиях искусственной вентиляции легких атмосферным воздухом. Электроманометрически измеряли систолическое давление в полости левого желудочка сердца (P_a) и максимальное давление в нем (P_m) при изометрическом сокращении левого желудочка, которое вызывалось пережатием восходящей аорты на 5 с. Частоту сокращений сердца и нарушения его ритма регистрировали на ЭКГ. При фибрилляции желудочков, продолжающейся более 8—10 с. проводили прямой массаж сердца вплоть до восстановления синусового ритма. Рассчитывали индекс работы сердца (ИРС) как произведение частоты сердечных сокращений на P_a , среднюю скорость систолического повышения (V_s) и диастолического снижения (V_d) давления в полости левого желудочка. Длительность периода ИшМ была равна 40 мин. В периоде РП исследование проводили также в течение 40 мин. Гутимин вводили в дозе 100 мг/кг внутривенно за 10 мин до перевязки коронарной артерии (ПКА), НАДФ—0,2 мг/кг за 5 мин до ПКА («профилактическое» применение) и за 5 мин до РП («лечебное» применение). Данные, полученные в эксперименте, обработаны статистически параметрическим методом.

Результаты и их обсуждение. Применение гутимина у животных с ОТКН сопровождалось повышением резистентности сердца к ишемическому и особенно реперфузионному повреждению. Это проявлялось меньшей, чем в контроле, депрессией показателей, характеризующих сократительную функцию сердца и более редким развитием аритмий (табл. 1, рис. 1, 2). Так, если на 20-й мин ишемии P_m у животных, получивших гутимин за 10 мин до ПКА, было больше, чем в контроле на 5,9%, то к 40-й мин ИшМ это различие составило 15,8%, а к 40-й мин РП после 40 мин ИшМ—20,2%. Следует подчеркнуть, что начиная с 20-й мин РП P_m у животных, которым был введен гутимин, восстанавливалось практически до исходного уровня или даже несколько превы-

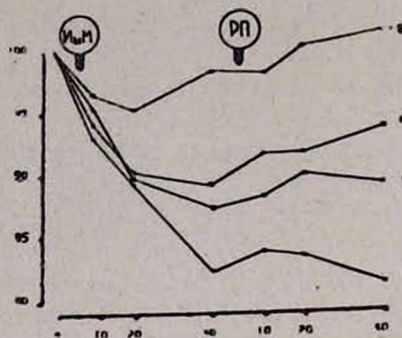


Рис. 1. Динамика максимального систолического давления в полости левого желудочка сердца при острой транзиторной коронарной недостаточности. По оси абсцисс—длительность периодов ИшМ и РП в мин. По оси ординат—величина максимального систолического давления в полости левого желудочка сердца при пережатии восходящей аорты на 5 с в процентах к его значению до переязки коронарной артерии (Ф—фон). Здесь и на рис. 2. 1—контрольная группа животных; 2—животные, получившие гутимин за 10 мин до начала периода ИшМ; 3—животные, получившие НАДФ за 5 мин до начала периода ИшМ; 4—животные, получившие НАДФ за 5 мин до начала периода РП.

шало его, в то время как в контроле этот показатель был значительно ниже фонового. Поскольку величина P_m при прочих равных условиях зависит в основном от обеспечения миокарда АТФ, можно предположить, что применение гутимина приводит к снижению степени нарушений энергоснабжения клеток миокарда. Введение гутимина также привело к большему, чем в контроле, возрастанию V_s при РП после 40-й мин ИшМ. Кроме того, гутимин повышал V_D при ИшМ; при реперфузии V_s и V_D изменялись однотипно (табл. 1). Можно думать, что гутимин уменьшает степень повреждения ферментов и мембран саркоплазматического ретикулума и Т-систем, ответственных в основном за сокращение и расслабление миокарда. Препарат обладает также и антиаритмическим эффектом. Аритмии в периоде ИшМ были зарегистрированы у всех контрольных животных и у 7 из 8 крыс (87%), леченных гутимином. При этом пароксизмальная тахикардия (ПТ) и фибрил-

ляция желудочков (ФЖ) суммарно отмечались соответственно у 5 (62%) и 2 (25%) крыс.

Как показал анализ полученных нами результатов, профилактическое применение НАДФ малоэффективно в периоде ИшМ (см. рис. 1, 2). Показатели сократительной функции миокарда у этих животных существенно образом не отличались от таковых у контрольных. В то же время, профилактическое применение НАДФ в определенной степени препятствовало реперфузионному повреждению сердца. Так, на 40-й мин РП после 40 мин ИшМ в этой группе P_m было больше, чем в контроле на 7,1%, V_s — на 4,1%. Наряду с этим наблюдалось прогрессирующее снижение V_D и ИРС. Аритмии при ИшМ имели место у 6 из 7 (86%) животных, при РП — у 3 из 7 (43%), (в контроле — у 100%). ПТ и ФЖ не зарегистрированы ни в одном случае. Известно, что пентозофосфатный шунт, в котором НАДФ является одним из основных коферментов, развит в большей степени в клетках-пейсмейкерах, чем в сократительном миокарде. В связи с этим не исключено, что антиаритмический эффект экзогенного НАДФ является следствием меньшего подавления функции пентозофосфатного шунта в клетках-проводителях ритма.

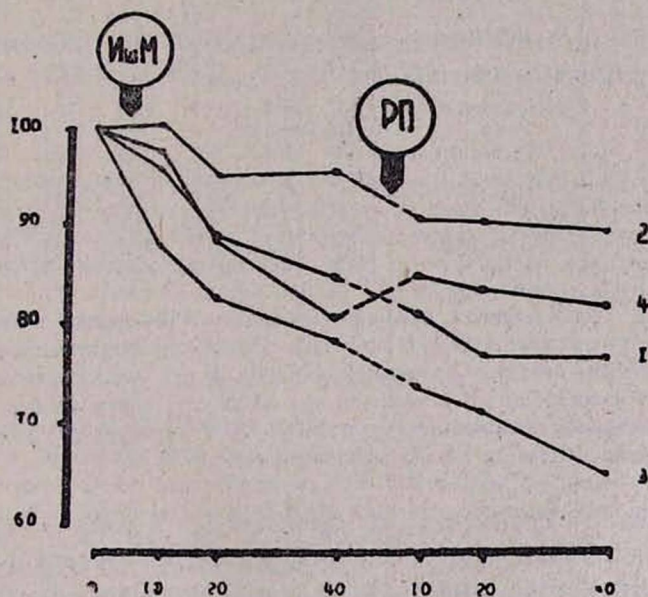


Рис. 2. Динамика индекса работы сердца при острой транзиторной коронарной недостаточности. По оси абсцисс — длительность периодов ИшМ и РП в мин. По оси ординат — величина индекса работы сердца в процентах к его значению до перевязки коронарной артерии (ф — фон).

Учитывая приведенные выше факты, свидетельствующие об относительно малой эффективности применения НАДФ перед перевязкой коронарной артерии, мы изучили действие препарата при его введении за 5 мин до начала РП. В этом случае НАДФ в большей мере препятству-

ет реперфузионному повреждению сердца. Так, к 40-й мин РП уровень P_m стал на 12,3% выше, чем в контрольной группе (см. рис. 1, табл. 1), величина ИРС—на 3,2% (рис. 2), V_s и V_D —соответственно на 19,6 и 9,7%. Нарушения ритма сердца в виде отдельных желудочковых экстрасистол были зарегистрированы у 4 из 7 (57%) животных (в контроле у 100%).

Таблица 1

Динамика показателей сократительной функции сердца при ОТКН ($M \pm m$)

Показатель	Серия опытов	Фон	10 мин ИшМ	20 мин ИшМ	40 мин ИшМ	10 мин РП	20 мин РП	40 мин РП
P_{max} мм рт. ст.	Контроль	213	198,0	190,4	175,3	178,3	177,5	172,5
	n=8	+3,5	+3,2	+3,7	+2,8	+3,7	+3,8	+5,6
	Гутимин	210,4	202,9	200,1	206,1	205,9	210,5	213,2
	n=8	+2,1	+2,5	+4,0	+3,4	+2,5	+2,3	+3,4
	ПП НАДФ	211,0	201,0	189,0	184,0	186,0	189,0	186,0
	n=7	+2,3	+2,4	+3,0	+2,3	+2,9	+3,0	+2,9
	ЛП НАДФ	209,0	197,0	188,0	186,0	191,0	191,0	195,0
	n=7	+2,7	+2,3	+2,6	+2,0	+2,9	+2,9	+3,3
V_s , мм рт. ст./с	Контроль	1432	1105	916	1056	1032	1120	1072
		+373	+57	+67	+84	+58	+166	+71
	Гутимин	1521	1002	988	975	1225	1536	1437
		+270	+54	+78	+75	+117	+355	+168
	ПП НАДФ	1142	1076	1014	912	910	982	902
		+53	+76	+71	+68	+70	+97	+71
	ЛП НАДФ	1253	1083	1135	1008	1066	1082	1184
		+71	+71	+38	+50	+65	+78	+135
V_D , мм рт. ст./с	Контроль	652	664	597	564	514	481	445
		+42	+60	+61	+42	+50	+52	+89
	Гутимин	536	674	610	555	474	476	375
		+51	+36	+45	+33	+38	+65	+69
	ПП НАДФ	774	713	645	706	539	559	471
		+76	+71	+74	+89	+66	+75	+53
	ЛП НАДФ	775	802	702	631	653	613	604
		+55	+50	+39	+34	+32	+19	+38

Примечания. ИшМ—период ишемии миокарда; РП—период постишемической реперфузии; n—число животных в серии; ПП НАДФ—профилактическое применение НАДФ; ЛП НАДФ—лечебное применение НАДФ; P_{max} —максимальное систолическое давление в полости левого желудочка при пережатии аорты на 5 с; V_s —средняя скорость систолического повышения и V_D —средняя скорость диастолического снижения давления в полости левого желудочка сердца.

Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что экзогенный НАДФ в ткани сердца при его ишемии, вероятно, обуславливает дополнительное накопление в цитоплазме клеток миокарда НАДФН. Последний обладает прооксидантной активностью [4, 11] и тем самым может способствовать ишемическому повреждению продуктами ПОЛ мембран и энзимов, ответственных за энергообеспечение кардиомиоцитов. Введение НАДФ перед реперфузией оказывает положительное влияние на динамику сократительной функции сердца, поскольку в условиях достаточного притока кислорода и субстратов окисления к кардиомиоцитам НАДФН в них, по-видимому, накапливается в меньшей концентрации.

В целом результаты работы свидетельствуют о повышении резистентности сердца к ишемическому и реперфузионному повреждению при ОТКН в условиях профилактического применения гутимина и к реперфузионной альтерации миокарда при введении экзогенного НАДФ перед возобновлением коронарного кровотока.

І Московский медицинский институт
им. И. М. Сеченова

Поступила 8/X 1982 г.

Մ. Բ. ԶՈՒԵՎ

ՍՐՏԱՄԱԿԱՆԻ ԿԾԻՈՂԱԿԱՆ ՖՈՒՆԿՑԻԱՅԻ ՇՏԿՈՒՄԸ ԳՈՒՏԻՄԻՆՈՎ ԵՎ
ՆԱԴՖ-ՈՎ՝ ՍՈՒՐ ՏՐԱՆԶԻՏՈՐ ՊՍԱԿԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԻ

Ա. մ. փ. ո. փ. ո. մ.

Օտար տրանզիտոր անբավարարության մոդելի վրա գոտիմինի ներմուծումը բարձրացնում է սրտի կայունությունը իշեմիկ և ռեպերֆուզիոն վնասվածքների նկատմամբ: ՆԱԴՖ-ի ներարկումը մինչև իշեմիայի սկիզբը չի խանգարում սրտի կծկողական ֆունկցիայի ցուցանիշների իշեմիաներ, ռեպերֆուզիայից առաջ ներմուծումը լավացնում է նրա դինամիկայի ցուցանիշները: Հաստատված է ՆԱԴՖ-ի հակաարիթմոգեն ազդեցությունը կոնտրոլի համեմատությամբ:

M. B. Zuyev

Correction of the Myocardial Contractile Function by Gutimin And NADP in Acute Transitory Coronary Insufficiency

S u m m a r y

The administration of gutimin on the model of acute transitory coronary insufficiency increases the resistivity of the heart to ischemic and reperfusion affection. Infusion of NADP before the outset of ischemia does not prevent the lowering of the myocardial contractile function indices. NADP, infused before reperfusion, results in improvement of the dynamics of the indices. The antiarrhythmogenic effect of NADP is established in comparison with the control.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Александрова А. Е. Тезисы докладов IV съезда фармакологов СССР, Л., 1976, 6—7.
2. Александрова А. Е., Виноградов В. М., Пастушенков Л. В., Гарбулев Б. У. Фармакология и токсикология, 1968, 7, 697—699.
3. Виноградов В. М., Пастушенков Л. В., Пастушенков А. В. Материалы симпозиума «Высокогорье и организм». Фрунзе, 1968, 176—180.
4. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., «Наука», 1972.
5. Грек О. Р. Фармакология и токсикология, 1978, 1, 101—104.
6. Корюшкин В. М., Прянишников В. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1979, 3, 64—66.
7. Литвицкий П. Ф. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1982, 8, 127—128.
8. Литвицкий П. Ф., Коган А. Х., Кудрин А. Н., Лукьянова Л. О. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1981, 3, 271—274.
9. Литвицкий П. Ф., Коган А. Х., Кудрин А. Н., Лукьянова Л. О. Фармакология и токсикология, 1981, 3, 303—307.
10. Литвицкий П. Ф., Плешанов А. В., Аксюк М. А. Проблемы патологии в эксперименте и в клинике. Львов, 1981, 5, 24—26.
11. Лемешко В. В., Калиман П. А., Никитченко Ю. В. Биохимия, 1981, 46, 4, 620—627.
12. Прашкявичюс А. К., Бурнецкене Ю. А., Шатинскене Р. Р., Шюшене М. Ф. Кардиология, 1973, 13, 7, 30—38.