

УДК-577.1-616.127-615.015

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА НЕКОТОРЫЕ
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА

С.А. Сисакян, Н.Ф. Красников

*/Ереванский государственный медицинский университет, кафедра биологии/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, миокард, активность, кардиомиоциты

Ингибиторы биосинтеза простагландинов нестероидного происхождения, такие как аспирин, ибупрофен, индометацин обладают выраженными противовоспалительными, антиагрегационными и антиадгезивными свойствами. Некоторым из них (ибупрофен, индометацин) свойственно стабилизировать лизосомальные мембраны [4]. Спорным является вопрос о вазоконстрикторном действии индометацина. Так, Вуан и соавторы [2] в эксперименте показали вазоконстрикторное действие индометацина на коронарные сосуды. Burleigh D.E. [3] применял большие дозы индометацина и не отмечал при этом даже у пожилых больных, страдающих атеросклерозом, никаких стенокардических или ишемических проявлений.

Способность предотвращать агрегацию тромбоцитов и тем самым улучшать микроциркуляцию в миокарде является известным для нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) свойством.

Учитывая вышеизложенное, нами было изучено влияние больших доз индометацина и других НПВС (аспирина, вольтарена) на некоторые функциональные показатели сердца, а также на миокардиальный кровоток и гемомикроциркуляцию сердечной мышцы.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 18 спонтанно сокращающихся эксплантатах из миокарда куриных эмбрионов 6–7-дневной инкубации. Эксплантаты размером 1–3 мм культивировались в 199 среде для культур тканей (85%) с добавлением нативной лошадиной сыворотки (15%). Регистрацию параметров изотонических сокращений эксплантатов в изотермических условиях (38°C) проводили на фотометрической установке. Миокардиальный кровоток определяли в правом и левом желудочках крыс методом радиоизотопной индикации на радиометрической установке с использованием раствора иодистого натрия, меченого I^{131} . Морфофункциональное состояние капиллярной системы миокарда изучали безинъекционным методом, предложенным С.А. Сисакяном [1]. Для оценки функционального состояния капиллярной системы измерялись диаметр капилляров, общая длина капилляров и определялась обменная поверхность.

Результаты и обсуждение

В 18 экспериментах на предсердных эксплантатах эмбрионального миокарда кур было изучено прямое действие ацетилсалициловой кислоты в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл на сократительную активность кардиомиоцитов. В указанных концентрациях ацетилсалициловая кислота оказывала некоторое недостоверное кардиотоническое действие с увеличением амплитуды сокращений на 9,6% без изменения частоты сокращений. Вместе с тем в 10 опытах из 13 ацетилсалициловая кислота индуцировала появление аритмий и усиливала спонтанные нарушения ритма (рис.1).

Индометацин в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл оказывал выраженное инотропное действие с увеличением амплитуды сокращений на 20 мин после введения на 30,6%. Также закономерно уменьшалась частота сокращений, демонстрируя типичную ритмо-

тропную зависимость. Вместе с тем индометацин в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл в 9 опытах из 10 устранял аритмию, вызванную ацетилсалициловой кислотой, причем положительный инотропный и отрицательный хронотропный эффекты препарата при этом сохранялись. Если после введения ацетилсалициловой кислоты неправильный ритм сокращений составлял в среднем 121 уд/мин, а амплитуда сокращений — 20,6мм, то после введения индометацина частота сокращений уменьшалась на 30% (84уд/мин), а амплитуда сокращений возрастала на 20,4% (24,8мм) (рис.2).

Необходимо отметить, что антиаритмические и кардиотонические эффекты индометацина проявлялись в условиях совместного воздействия с ацетилсалициловой кислотой. Это свидетельствует о преобладании кардиотропного действия индометацина в сравнении с действием аспирина и не противоречит данным об их относительной фармакологической активности в ряду НПВС (рис.2).

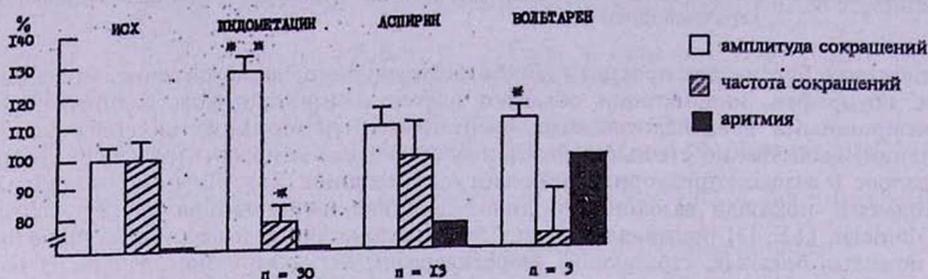


Рис. 1. Сравнительная характеристика кардиотропных эффектов индометацина, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и вольтарена при воздействии их на сокращающиеся кардиомиоциты куриного эмбрионального миокарда, выраженное в процентах от активности интактных эксплантатов. Индометацин— $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл; АСК— $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл; вольтарен — $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл. ** $P < 0,01$; * $P < 0,5$.

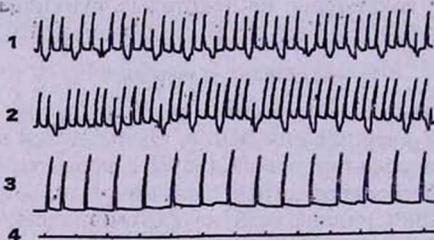


Рис. 2. Фотоэлектрограмма сокращений кардиомиоцитов предсердий эмбрионального миокарда кур. Действие ацетилсалициловой кислоты в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл и индометацина ($1 \cdot 10^{-4}$ г/мл).

1. Фон — спонтанная аритмия, 156 уд/мин. 2. Через 30 мин после введения ацетилсалициловой кислоты — отсутствие антиаритмического действия, 192 уд/мин. 3. Кардиотоническое и антиаритмическое действие индометацина через 20 мин, 73 уд/мин. 4. Отметка времени — 1 сек.

При изучении прямого действия другого НПВС — вольтарена на кардиомиоциты было установлено, что он оказывает сильное аритмогенное действие. В диапазоне концентраций $1 \cdot 10^{-7}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл вольтарен во всех опытах однозначно индуцировал появление аритмий и подавлял спонтанную сократительную активность сокращений через 10–20 мин после введения. После двукратной промывки эксплантатов в свежем питательном растворе спонтанные сокращения не восстанавливались, что указывает на необратимые токсические изменения в кардиомиоцитах под влиянием вольтарена. Дозозависимые аритмогенные и кардиодепрессивные эффекты вольтарена не устранялись и не предотвращались индометацином.

В 26 опытах на белых крысах было изучено состояние капиллярной сети желудочков сердца и миокардиальный кровоток. У контрольных животных как в левом, так и правом

желудочке сердца выявляется непрерывная сеть капилляров, контуры капилляров ровные, хорошо видна поперечная исчерченность мышечных волокон. Аналогичная картина наблюдается также на фоне действия индометацина, однако, морфометрические измерения капиллярной системы миокарда показывают некоторое достоверное увеличение обменной поверхности на единицу мышечной ткани (табл.). Так, если в контроле обменная поверхность капилляров равна $42,64 \pm 1,12 \text{ мм}^2$, то через 30 минут после интраперитонеального введения индометацина в дозе 50 мг/кг она достигает $50,92 \pm 2,1 \text{ мм}^2$, т.е. возрастает на 19,4%. Одновременно отмечается также увеличение миокардиального кровотока с 65 до 86 мл/мин , т.е. на 32%.

Таблица

Влияние индометацина на капиллярную систему и миокардиальный кровоток сердца крыс

Препарат	Диаметр капилляров в $\mu\text{м}$	Длина капилляров в мм	Обменная поверхность капилляров	Миокардиальный кровоток в мл/мин на 100г мышечной ткани
Контроль	$6,48 \pm 0,16$	$2095 \pm 171,6$	$42,64 \pm 1,12$	65 ± 6
Индометацин 50 мг/кг	$6,54 \pm 0,20$	$2480 \pm 137,7$	$50,92 \pm 2,1^*$	$86 \pm 8,04^*$

* $P < 0,05$

Сравнительный анализ кардиотропных эффектов ацетилсалициловой кислоты, индометацина и вольтарена показывает, что указанные нестероидные противовоспалительные соединения обладают существенными различиями при действии на сокращающиеся кардиомиоциты эмбрионального миокарда.

Полученные данные свидетельствуют о том, что из трех наиболее сильных НПВС только индометацин проявляет значительное кардиотоническое и антиаритмическое действие, тогда как кардиотонический эффект ацетилсалициловой кислоты недостоверен, а действие вольтарена оказывается кардиотоксическим во всех изученных концентрациях. В отличие от других НПВС индометацин положительно действует на кровоснабжение сердца, увеличивая тканевую кровоток миокарда и обменную поверхность капилляров.

Поступила 16.09.00

ՈՉ ՍՏԵՐՈՒԴ ՀԱՎԱՐԱՐՔՈՒՔԱՅԻՆ ԳԵՂԱՍԻԶՈՅՆԵՐԻ ԱԶԳԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԻ ՈՐՈՇ ԶԵՎԱՐԱՆԱՅՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա.Հ. Միսակյան, Ն.Ֆ.Կրասնիկով

Ուսումնասիրված է ինդոմետացինի, ասպիրինի և վոլտարենի ազդեցությունը սրտի որոշ ֆունկցիոնալ ցուցանիշների, արյան հոսքի և սրտամկանի հեմոմիկրոցրկուլյատոր համակարգի վրա:

Ցույց է տրված, որ վերոնիշյալ դեղամիջոցներից միայն ինդոմետացինն է ուժեղացնում սրտամկանի կծկողական ուժը և կանխում առաջացած առիթմիան: Բացի այդ, ինդոմետացինը դրական ազդեցություն է թողնում սրտամկանի արյան մատակարարման վրա, մեծացնում է սրտամկանի արյան հոսքը և նրա մազանոթների կյութափոխանակության մակերեսը:

THE INFLUENCE OF NONSTEROID ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS ON SOME MORPHOFUNCTIONAL INDICES OF HEART

S.H. Sissakyan, N.F. Krasnikov

The effect of indometacine, aspirin and voltaren on some functional indices of the heart, blood flow and myocardial hemomicrocirculation has been studied.

It is shown that only indometacine increases the myocardial contractability and prevents the arrhythmia development. Besides, indometacine has a favorable effect on the blood supply of myocardium, increases the blood flow and the surface of capillary metabolism.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сисакян С.А. Кор ет ваза, 1977, 19 4/5, с. 334.
2. Bruan H.D., Diegmann U. Diagnost., 1980, 13, 6, p. 65.
3. Burleigh D.E. Arch. int. Plazmacodyn., 1974, 225, N 2, p. 240.
4. Smith F., Lefer, Mcdaon K.L. Amer. J. Physiol., 1981, 240, 4, p. 493.