

ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА

Бизенкова М.Н., Чеснокова Н.П., Романцов М.Г.

*Саратовский Государственный Медицинский Университет, Саратов,
Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан»,
Санкт-Петербург*

В опытах на беспородных белых крысах с экспериментальной ишемией миокарда в динамике наблюдений отмечено снижение уровня АТФ и креатинфосфата в гомогенатах миокарда на фоне подавления активности сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, аспаргатаминотрансферазы. Достигнуты положительные метаболические эффекты при введении ишемизированным животным неотона – донатора макроэргических связей и оказывающего активирующий эффект на ферменты гликолиза и цикла трикарбоновых кислот в динамике патологии.

Как известно, в основе ишемического повреждения миокарда лежит диспропорция между энергетическими потребностями миокарда и интенсивностью коронарного кровотока. В громадном большинстве случаев причиной коронарной недостаточности является атеросклероз, который чаще всего поражает переднюю нисходящую (межжелудочковую) ветвь левой коронарной артерии, затем огибающую ветвь левой коронарной артерии и позднее - правую коронарную артерию (А.Н. Окорочков, 2003) [5]. Клиническая картина ишемической болезни сердца (ИБС) формируется при сужении коронарной артерии на 75 % и более. Однако в ряде случаев причинами коронарной недостаточности могут быть врожденные или приобретенные аномалии структуры коронарных артерий на фоне их воспалительного поражения инфекционной, аллергической природы, расстройств гормонального баланса, водно-электролитного гомеостаза, коагуляционного потенциала и реологических свойств крови и т.д. [3,6].

Непосредственной причиной острой и хронической коронарной недостаточности при атеросклерозе является обструкция сосуда при формировании атеросклеротической бляшки, развитии стенозирующего атеросклероза и, наконец, тромбоза структурно измененных сосудов [5].

Следует отметить, что развитие структурных изменений коронарных сосудов неизменно дополняется изменением их функциональной активности в ответ на различные вазопрессорные и вазодилатирующие воздействия. В условиях нормы коронарные сосуды обладают исходно высоким базальным тонусом, что предопределяет возможность их интенсивной дилатации и значительного увеличения коронарного кровото-

ка за счет избыточного усиления образования метаболитов изнашивания, активации адренергических, холинергических влияний и других гуморальных и нервных воздействий [5]. Активными вазодилататорами коронарных сосудов в условиях нормы являются ацетилхолин, катехоламины, аденозин, инозин, NO, простагландин А, простагландин Е, простаглицлин, снижение PO₂, повышение PCO₂ в миокарде и др. Выраженным коронарораспастическим эффектом обладают Ag II, тромбоксан, вазопрессин, нейропептид V, эндотелин и др. Резкое увеличение концентрации эндотелина в миокарде само по себе может вызвать коронарную недостаточность и ишемию миокарда.

Как известно неповрежденный эндотелий сосудов, в том числе и коронарных, обладает выраженной антикоагулянтной, антитромботической и антиагрегационной активностью за счет образования простагландина G₂, NO, АДФ-азы, синтеза тромбомодулина, а также антикоагулянтов: гепаринсульфата, кофакторов серпинов, тканевого активатора плазминогена, активаторов пазминогена урокиназного типа и др. [3,7].

В случае повреждения эндотелия при атеросклеротическом поражении сосудов, а также под влиянием бактериальных, токсических, иммуноаллергических факторов обнажаются субэндотелиальные структуры с выраженными адгезивными и прокоагулянтными свойствами, среди них коллаген, фактор фон Виллибранда, фибронектин, фибриноген, ламинин, тромбин, тромбоксан A₂ и др. Образование тромба в коронарных сосудах манифестирует коронарную недостаточность.

Таким образом, развитие коронарной недостаточности и ишемии миокарда – сложный про-

цесс динамического взаимодействия структурных изменений сосудистой стенки, её прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов, а также нарушений нервного, гормонального и метаболического статуса организма в целом.

Установлено, что факторами риска развития ИБС являются дислипидемия, в частности гиперхолестеринемия, увеличение содержания в крови ЛПНП, триглицеридов, снижение уровня антиатерогенных фракций - ЛПВП, нарушение углеводного обмена при сахарном диабете I и II типа, развитие стрессовых ситуаций и активация процессов липопероксидации при ишемии и т.д. [5].

Несмотря на многогранность пусковых механизмов развития ИБС, существует несколько основных направлений терапии указанной патологии, включающей следующие воздействия:

1. использование коронародилататоров, антиагрегантов, тромболитиков, обеспечивающих возрастание коронарного кровотока, адекватное энергетическим потребностям миокарда. Однако в условиях реперфузии миокарда после длительной ишемии возможно дальнейшее повреждение миокарда за счет ионного дисбаланса – чрезмерного поступления Ca^{++} в миокардиоциты и вымывания ионов K^{+} , а также в процессе активации липопероксидации;

2. применение антиоксидантов и антигипоксантов;

3. снижение энергетических потребностей миокарда и его сократительной способности за счет использования бета-адреноблокаторов и антагонистов Ca^{++} ;

4. использование препаратов одновременно оказывающих коронародилатирующий эффект и снижающих нагрузку на сердце;

5. обеспечение нормализации метаболического статуса, устранение дислипидемии, гипергликемии [6].

Обращает на себя внимание тот факт, что вышеперечисленный комплекс способов медикаментозной коррекции не является исчерпывающим. До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о целесообразности использования при ишемии миокарда макроэргических соединений – АТФ и креатинфосфата в связи с их быстрым дефосфорилированием и распадом в кровотоке и тканях [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности воздействия экзогенного креатинфосфата (неотона) на ряд интегративных показателей состояния энергообеспечения миокарда в условиях ишемии.

Материалы и методы. Эксперименты по изучению метаболических особенностей миокарда в норме и при патологии проведены на 80

беспородных белых крысах самцах массой 250-300 г.

В гомогенатах миокарда изучено содержание АТФ и креатинфосфата с помощью наборов Био-Ла-Тест чешской фирмы «Лакхема». Одновременно проведена оценка активности ряда ферментов гомогенатов миокарда и сыворотки крови, участвующих в процессах энергообеспечения миокарда – сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [1,2], а также аспаратаминотрансферазы (АсАТ) (с помощью наборов Био-Ла-Тест чешской фирмы «Лакхема»).

Сравнительные серии экспериментов проведены в группе интактных животных, ложнопереоперированных животных и:

- в группе животных с экспериментальной ишемией миокарда, достигаемой окклюзией коронарной артерии по методу Н. Selye. в модификации Саидова А.Б. и соавторов [8,9] без медикаментозной коррекции;

- в группе животных с экспериментальной ишемией миокарда на фоне внутривенного введения неотона в дозе 1.5 мл/кг сразу после окклюзии коронарной артерии и далее 1 раз в сутки.

Влияние гипоксии и соответственно неотона на метаболизм миокарда исследовано в динамике: спустя 60 мин и 72 часа после окклюзии.

Результаты исследований были подвергнуты статистическому анализу с помощью программ Statistica 99 (Версия 5.5 А, «Statsoft, Inc», г. Москва, 1999); «Microsoft Excel, 97 SR-1» (Microsoft, 1997). Проведен расчет коэффициентов линейной корреляции (Реброва О.Ю., 2003).

Результаты и их обсуждение. Как оказалось, спустя 60 мин с момента окклюзии коронарной артерии в гомогенатах миокарда отмечалось снижение содержания АТФ ($p < 0.01$, рис. 1а) и креатинфосфата ($p < 0.01$, рис.2а) по сравнению с таковыми показателями интактных и ложнопереоперированных животных. Одновременно возникло снижение активности СДГ гомогенатов миокарда ($p < 0.01$, рис.3а) - флавопротеина, катализирующего дегидрирование сукцината с образованием фумарата, а также АсАТ гомогенатов миокарда ($p < 0.001$, рис. 4а). Активность ЛДГ гомогената миокарда ($p < 0.001$, рис. 5а) в ранний период наблюдения оставалось без изменений.

Одновременно имело место повышение активности АсАТ сыворотки крови ($p < 0.001$, рис.6а) при отсутствии изменений ЛДГ сыворотки крови ($p < 0.001$, рис. 7а).

В группе животных с экспериментальной ишемией миокарда на фоне внутривенного введения неотона спустя 60 мин после окклюзии коронарной артерии содержание в гомогенатах миокарда СДГ ($p < 0.01$, рис.3а) и креатинфосфата ($p < 0.01$, рис.2а) возросло, а содержание АТФ

гомогенатов миокарда ($p < 0.01$, рис.1а) практически не изменялось по сравнению с группой животных с экспериментальной ишемией миокарда без медикаментозной коррекции. Одновременно несколько возрастала активность АсАТ гомогенатов миокарда ($p < 0.001$, рис.4а), не достигая однако показателей группы интактных животных. В сыворотке крови активность АсАТ ($p < 0.001$, рис. 6а) снижалась также, не достигая показателей нормы. Активность ЛДГ гомогенатов миокарда ($p < 0.001$, рис. 5а) и сыворотки крови ($p < 0.001$, рис. 7а) оставалась в пределах нормы.

Таким образом, использование неотона оказывает выраженное корригирующее влияние на ряд интегративных показателей энергообеспечения миокарда – уровень АТФ, креатинфосфата, активность СДГ, ЛДГ.

Спустя 72 часа с момента развития ишемии в гомогенатах миокарда возникало прогрессирующее снижение уровня АТФ ($p < 0.01$, рис. 1б), креатинфосфата ($p < 0.01$, рис. 2б). Активность АсАТ ($p < 0.001$, рис. 4б) и СДГ ($p < 0.01$, рис. 3б) гомогенатов миокарда оставалась сниженной, как и в предыдущий период наблюдения, а активность ЛДГ гомогенатов миокарда ($p < 0.001$, рис. 5б) – снижалась по сравнению с показателями контроля. Активность АсАТ ($p < 0.001$, рис. 6б) и ЛДГ ($p < 0.001$, рис. 7б) сыворотки крови возрастала.

В сравнительных сериях экспериментов с введением неотона в аналогичный период наблюдения отмечены следующие метаболические сдвиги:

1) возрастание уровня АТФ и креатинфосфата в гомогенатах миокарда ($p < 0.01$, рис. 1б и 2б соответственно) по сравнению с таковыми показателями группы животных с ишемией миокарда без медикаментозной коррекции;

2) возрастание активности АсАТ ($p < 0.001$, рис. 4б), СДГ ($p < 0.01$, рис. 3б) и ЛДГ ($p < 0.001$, рис. 5б) гомогенатов миокарда по сравнению с таковыми показателями в группе ишемизированных животных без медикаментозной коррекции;

3) активность АсАТ ($p < 0.001$, рис. 6б) и ЛДГ ($p < 0.001$, рис. 7б) сыворотки крови в указанной группе наблюдения заметно снижалась, что указывает на относительную стабилизацию мембран кардиомиоцитов и подавление синдрома цитолиза.

Выводы:

1. В динамике ишемии миокарда возникает одномоментное прогрессирующее снижение со-

держания АТФ и креатинфосфата в гомогенатах миокарда.

2. Подавление активности СДГ гомогенатов миокарда в условиях острой ишемии опережает во времени подавление активности ЛДГ.

3. Медикаментозная коррекция метаболических расстройств в ишемизированном миокарде должна быть направлена на устранение эфферентных механизмов нарушения структуры и функции миокардиоцитов, в частности на активацию СДГ, ЛДГ, АсАТ, подавление процессов липопероксидации.

4. Достигнута определенная коррекция метаболических расстройств ишемизированного миокарда на фоне введения неотона.

5. Неотон является не только донатором макроэргических связей, но и одновременно активизирует ЛДГ – фермент, катализирующий взаимопревращение лактата и пирувата, а также СДГ – фермента цикла Кребса и АсАТ, обеспечивающей переаминирование аминокислот.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ещенко Н.Д., Прохорова М.И. Методы биохимических исследований - ЛГУ, Ленинград, 1982. – с.224-226

2. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г., Прохорова М.И. Методы биохимических исследований - ЛГУ, Ленинград, 1982. – с. 210-212.

3. Зайчик А.Ш., Гурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. /А.Ш. Зайчик, Л.П. Гурилов. – Основы патохимии. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 687с. – с.363-364.

4. Зарубина И.В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами – быстродействующими корректорами метаболизма //Обзоры по клин. фармакол. и лек. Терапии. – 2002. – Т.1. - № 1. с. 19-28.

5. О कोरोков А.И. Диагностика болезней сердца и сосудов /А.И. О कोरोков //Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. - М.: Мед. лит., 2002. – 464 с.: ил. – с. 92-114.

6. О कोरोков А.И. Лечение болезней внутренних органов: Т. 3, кн.1. Лечение болезней сердца и сосудов: - М.: Мед. лит., 2002 – 464.: ил. – с. 48 – 130.

7. Патологическая физиология и биохимия: Учебное пособие для ВУЗов /- М.: Издательство «Экзамен». 2005. – 480с. – с.140-151.

8. Саидов А.Б., Каримов Х.Я., Юлдашев Н.М., Саидов С.А. //Успехи современного естествознания. – 2006. - №3. с. 33-35.

9. Selye H., Bayusz E., Crasso, and Mendell, *Angiologia*, 11, 1960. - 398-407.

**THE PRINCIPLES OF MEDICAMENTAL CORRECTION OF METABOLIC
DISORDERS AT ISCHEMIC INJURIES OF MYOCARDIUM**

Bizenkova M.N., Chesnokova N.P., Romantsov M.G.

Saratov State Medical University, Saratov,

Scientific- technological pharmaceutical company "Polysan", Saint-Petersburg

In the experiments on outbred white rats with experimental myocardial ischemia in the dynamics the ATP level decrease and phosphocreatine level decrease in myocardium homogenates against a background of activity suppression of succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase is marked. Positive metabolic effects are achieved at the administration to ischemic animals of neotone – the high-energy ties donor and rendering the activating effect on glycolysis enzymes and the cycle of tricarboxylic acids in pathology dynamics.