

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АРИЛАЛКАНОВ НА КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ И СОКРАТИМОСТЬ ИШЕМИЗИРОВАННОГО МИОКАРДА

Е.Н. ПАШИН

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: epash@yandex.ru

Производные арилалканов ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93 в эксперименте на собаках повышают уровень кровоснабжения ишемизированного миокарда в острый период коронарной недостаточности. Под их влиянием увеличивается объемная скорость коллатерального коронарного кровотока и венозного оттока из зоны ишемии. ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93 уменьшают депрессию сократительной активности сердечной мышцы при локальной ишемии миокарда.

Ключевые слова: коронароокклюзия, коллатеральный коронарный кровоток, сократимость миокарда, ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93.

Введение. Ранее нами были получены данные о кардиопротективном действии производных арилалканов ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93 в период реоксигенации при моделировании гипоксии у крыс [3, 4]. Существенное значение в реализации защитного действия средств, применяемых при острой коронарной недостаточности, имеет их способность улучшать коллатеральное коронарное кровообращение (ККК). Возможность фармакологической стимуляции ККК в острый период ишемии подтверждена экспериментальными исследованиями, выполненными в нашей лаборатории и другими авторами [1, 2, 6].

Учитывая изложенное, нами на наркотизированных собаках выполнены эксперименты по изучению действия производных арилалканов ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93 на ККК путем регистрации объемной скорости ретроградного притока крови в зону ишемии и венозного оттока (ВО) от ишемизированного миокарда.

Материалы и методы. Опыты выполнены на беспородных собаках массой 10-14 кг. Наркоз вызывали этиминал-натрием (40 мг/кг внутривенно). После перевода животного на искусственное дыхание аппаратом РО-6 проводили левостороннюю торакотомию и фиксацию перикарда к краям операционной раны. В правую яремную вену вводили гепарин (1000 ЕД/кг). На уровне предполагаемой окклюзии отсепаровывали одну из ветвей передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии. На 2-3 мм ниже этого уровня канюлировали одну из двух сопровождающих коронарную артерию ветвей большой вены сердца [5].

Для регистрации системного артериального давления через левую бедренную артерию в аорту вводили катетер, соединенный с датчиком давления W-102 (США). Для регистрации внутрижелудочкового давления, dp/dt через левую сонную артерию в полость левого желудочка вводили еще один катетер, соединенный с датчиком W-102 (США).

После лигирования коронарной артерии в ее дистальный отрезок вводили полиэтиленовую канюлю для регистрации объемной скорости коллатерального коронарного кровотока (ККК) [1, 2].

ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93 вводили в бедренную вену через 5 мин. после лигирования коронарной артерии в дозах, составляющих 10 и 5% от LD_{50} : ЛХТ 51-93 в дозах 3,2, и 1,6, а ЛХТ 52-93 – 4,3, и 2,2 мг/кг соответственно.

Синхронную запись артериального давления, левожелудочкового давления (ЛЖД), $\pm dp/dt$ осуществляли на самописце Н-338-8П. Указанные параметры регистрировали в исходе и через 5, 15, 30, 45, 60 мин. после окклюзии коронарной артерии.

Для суждения о зависимости коллатерального коронарного кровотока от изменений артериального давления использовали коэффициент К – отношение сдвигов этих параметров, выраженных в процентах их исходного уровня [1, 2].

Статистическая обработка проведена методами вариационной статистики. При этом вычисляли среднюю арифметическую сдвигов исследуемых параметров ($\pm m$) и вероятность возможной ошибки (P) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные, начиная с $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В контрольной серии экспериментов объемная скорость ККК на 5-й мин. ишемии после коронарной окклюзии составила $1,81 \pm 0,35$ мл/мин., венозного оттока (ВО) – $1,87 \pm 0,24$ мл/мин. при системном артериальном давлении



(САД) 108 ± 4 мм рт. ст. Уровень параметров кровоснабжения зоны ишемии миокарда в течение 60 мин. наблюдения снижался синхронно со сдвигами САД при значениях коэффициента $K < 1$.

Как следует из табл. 1, под влиянием ЛХТ 51-93 в дозе 10% от LD_{50} отмечается менее выраженное падение уровня ретроградного притока крови в зону ишемии, достоверно отличающееся от контрольной серии экспериментов на 45 и 60-й мин. наблюдения. Так, снижение ККК по влиянием ЛХТ 51-93 в дозе 10% от LD_{50} к 60-й мин. коронароокклюзии составило $12,1 \pm 3,7\%$ от исходного уровня, тогда как в контроле – $48,8 \pm 4,1\%$ ($P < 0,05$).

Таблица 1

Влияние производных арилалканов ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93 на коллатеральное коронарное кровообращение (в % от исходного уровня, $M \pm m$)

Время после коронарной окклюзии, мин.	Серия экспериментов	САД	ККК	ВО	Коэффициент К
15	I	$-3,2 \pm 3,1$	$-14,8 \pm 3,6$	$-8,4 \pm 5,3$	0,88
	II	$-4,7 \pm 2,7$	$-11,1 \pm 3,7$	$-7,9 \pm 5,5$	0,93
	III	$-3,6 \pm 2,2$	$-13,4 \pm 3,5$	$-9,6 \pm 5,4$	0,89
	IV	$-4,1 \pm 2,7$	$-13,7 \pm 3,6$	$-8,5 \pm 5,2$	0,89
	V	$-5,1 \pm 1,7$	$-18,4 \pm 4,3$	$-14,7 \pm 9,4$	0,86
30	I	$-18,7 \pm 3,9$	$-13,3 \pm 3,7$	$-10,8 \pm 6,2$	0,95
	II	$-13,1 \pm 3,6$	$-11,3 \pm 3,8$	$-8,4 \pm 5,3$	0,98
	III	$-19,6 \pm 3,8$	$-15,3 \pm 3,6$	$-10,3 \pm 5,1$	0,95
	IV	$-15,9 \pm 3,5$	$-13,2 \pm 4,0$	$-10,7 \pm 5,4$	0,97
	V	$-21,2 \pm 3,6$	$-26,8 \pm 3,4$	$-27,3 \pm 7,8$	0,92
45	I	$-12,6 \pm 3,6^*$	$-15,2 \pm 3,8^*$	$-14,3 \pm 4,8$	0,97
	II	$-11,6 \pm 3,7^*$	$-10,7 \pm 3,1^*$	$-9,0 \pm 3,3^*$	0,99
	III	$-21,4 \pm 4,1$	$-17,4 \pm 4,0$	$-15,3 \pm 5,0$	0,95
	IV	$-12,9 \pm 3,6^*$	$-11,1 \pm 3,0^*$	$-10,9 \pm 3,1^*$	0,98
	V	$-26,7 \pm 4,5$	$-31,4 \pm 4,2$	$-32,4 \pm 7,5$	0,90
60	I	$-19,9 \pm 3,6^*$	$-15,7 \pm 3,9^*$	$-12,6 \pm 3,7^*$	0,95
	II	$-13,3 \pm 3,8^*$	$-12,1 \pm 3,7^*$	$-12,7 \pm 3,6^*$	0,98
	III	$-24,1 \pm 3,9$	$-17,5 \pm 3,6^*$	$-15,1 \pm 4,0^*$	0,92
	IV	$-19,8 \pm 3,5$	$-15,3 \pm 3,5^*$	$-14,3 \pm 3,7^*$	0,95
	V	$-30,8 \pm 4,2$	$-48,8 \pm 4,1$	$-36,6 \pm 7,6$	0,78

Примечание: I – ЛХТ 51-93 в дозе 5% от LD_{50} ; II – ЛХТ 51-93 в дозе 10% от LD_{50} ; III – ЛХТ 52-93 в дозе 5% от LD_{50} ; IV – ЛХТ 52-93 в дозе 10% от LD_{50} ; V – контроль. САД – системное артериальное давление; ККК и ВО – объемные скорости коллатерального кровотока и венозного оттока; К – отношение сдвигов ККК и САД, выраженных в процентах от исходного уровня. Индексом * отмечены значения при $P < 0,05$ в сравнении с контролем.

В эти же интервалы наблюдения зарегистрированы более высокие значения объемной скорости венозного оттока из зоны ишемии в сравнении с контролем (табл. 1). Обращает на себя внимание, что изменения уровня ККК при введении ЛХТ 51-93 были практически сопоставимы с изменениями системного артериального давления, на что указывают значения коэффициента К (отношения сдвигов коллатерального коронарного кровотока и артериального давления), близкие к 1. Следует отметить, что значение коэффициента К при введении ЛХТ 51-93 превышали таковые в контрольной серии экспериментов на протяжении всего периода наблюдения. Это может свидетельствовать том, что ЛХТ 51-93 способствует перераспределению коронарного кровотока в пользу ишемизированного участка миокарда и, возможно, обладает прямым дилатирующим действием на межартериолярные анастомозы. При этом ЛХТ 51-93 в дозе 10% от LD_{50} профилактирует падение артериального давления на 45 и 60-й мин. после окклюзии коронарной артерии. Так, к 60-й мин. после лигирования венечной артерии в опытах с ЛХТ 51-93 в дозе 10% от LD_{50} системное артериальное давление снижалось на $13,3 \pm 3,8\%$ по сравнению с исходом, тогда как в контроле уровень САД снижался на $30,8 \pm 4,2\%$ ($P < 0,05$).

ЛХТ 51-93 в дозе 5% от LD_{50} также оказывал положительное действие на коллатеральное коронарное кровообращение, практически не отличающееся от эффекта вещества дозе 10% от LD_{50} . Под влиянием средства на протяжении 30, 45 и 60-й мин. наблюдения уровень ККК стабилизировался на более высоких значениях в сравнении с контролем, величина коэффициента К приближалась к 1 (табл. 1). Аналогичную динамику имели и значения ВО.

ЛХТ 52-93 также оказывал влияние на коллатеральное коронарное кровообращение и кровоснабжение ишемизированной зоны миокарда. Это характеризовалось менее выраженным падением ККК и ВО и более высокими значениями коэффициента К в сравнении с контролем. Причем, достоверно более значимые значения ККК и ВО в сравнении с контролем отмечены

при использовании ЛХТ 52-93 в дозе 10% от LD₅₀ на 30 и 45-й мин., а в дозе 5% от LD₅₀ на 60-й мин. после окклюзии коронарной артерии (табл. 1). Так, к 60-й мин. наблюдения при использовании средства в дозе 10% от LD₅₀ снижение ретроградного притока в зону ишемии составило 15,3±3,5, а при введении в дозе 5% от LD₅₀ – 17,5±3,6% от исхода. Аналогичное влияние ЛХТ 52-93 оказывал и на уровень венозного оттока из зоны ишемии (табл. 1). Более высокий уровень коллатерального коронарного кровотока сопровождался значениями коэффициента К, приближающимися 1. Обращает на себя внимание, что ЛХТ 52-93 в дозе 10% от LD₅₀ стабилизировал уровень артериального давления на более высоких значениях, тогда как в контрольной серии экспериментов наблюдалось прогрессирующее падение этого показателя, а на 45-й мин. после коронарной окклюзии отмечены достоверно более высокие значения САД в сравнении с контролем.

Информация об изменениях кровоснабжения очага ишемии в совокупности с оценкой сократимости сердечной мышцы под влиянием исследуемых фармакологических средств достаточно полно характеризует их действие на сердце в острую стадию инфаркта миокарда. В связи с этим, нами изучено влияние ЛХТ 51-93 ЛХТ 52-93 на сократительную активность сердца с локальной ишемией.

В контрольной серии экспериментов при регистрации левожелудочкового давления, максимальной скорости сокращения и расслабления левого желудочка ($\pm dp/dt$) после окклюзии коронарной артерии зарегистрировано угнетение сократимости миокарда, достигавшее максимума к 60-й мин. наблюдения (табл. 2). При этом отмечено более существенное снижение скорости расслабления левого желудочка (на 34,3±6,1% от исхода к 60-й мин.).

Таблица 2

Влияние производных арилалканов ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93 на сократимость миокарда после коронарной окклюзии (в % от исходного уровня, M±m)

Время после коронарной окклюзии, мин.	Серии экспериментов	ЛЖД	+dp/dt max	-dp/dt max	ЧСС
15	I	-3,2±2,6	-3,5±4,2	-4,1±3,2	-3,6±2,1
	II	-4,0±2,1	-4,6±3,3	-5,0±3,0	-2,3±1,9
	III	-3,2±2,4	-4,8±4,0	-5,3±3,1	-2,0±2,1
	IV	-3,9±2,5	-4,8±4,1	-5,7±4,0	-2,7±2,3
	V	-5,8±1,7	-7,2±1,8	-9,6±1,9	-1,6±1,1
30	I	-18,5±2,8	-19,4±3,6	-21,3±3,4	-4,3±3,2
	II	-12,2±3,0	-13,5±3,5	-14,9±3,6	-4,1±3,2
	III	-17,9±3,2	-18,1±3,4	-18,1±4,0	-3,5±2,4
	IV	-15,2±3,4	-15,2±3,6	-16,3±3,7	-3,2±2,4
	V	-18,5±2,8	-19,6±3,4	-25,4±5,2	-4,0±2,1
45	I	-12,5±3,5*	-13,1±3,6*	-14,4±3,2	-4,1±2,4
	II	-12,0±3,5*	-12,6±3,5*	-13,0±3,0*	-3,9±3,2
	III	-22,3±3,2	-22,9±3,8	-23,7±3,1	-4,1±3,1
	IV	-12,8±3,1*	-13,2±3,2*	-13,2±3,1*	-5,7±3,1
	V	-23,8±4,0	-24,8±3,9	-27,8±6,1	-3,0±2,2
60	I	-17,2±3,0*	-18,0±3,2*	-19,1±3,5*	-1,9±3,0
	II	-13,1±3,4*	-14,1±3,1*	-15,4±3,3*	-3,5±3,2
	III	-23,1±3,1	-23,9±3,2	-24,6±3,6	-1,1±4,1
	IV	-17,3±3,2*	-18,1±3,1*	-18,9±3,4*	-2,3±3,1
	V	-29,3±3,6	-29,1±4,1	-34,3±6,1	-2,7±1,9

Примечание: I – ЛХТ 51-93 в дозе 5% от LD₅₀; II – ЛХТ 51-93 в дозе 10% от LD₅₀; III – ЛХТ 52-93 в дозе 5% от LD₅₀; IV – ЛХТ 52-93 в дозе 10% от LD₅₀; V – контроль. ЛЖД – левожелудочковое давление; +dp/dtmax и -dp/dtmax – максимальные скорости сокращения и расслабления левого желудочка; ЧСС – частота сердечных сокращений. Индексом * отмечены значения при P<0,05 в сравнении с контролем.

Как следует из табл. 2, ЛХТ 51-93 в дозе 10% от LD₅₀ предотвращает депрессию сократительной функции сердца на 45 и 60-й мин. наблюдения. В опытах с введением ЛХТ 51-93 в дозе 10% от LD₅₀ отмечена стабилизация левожелудочкового давления, максимальной скорости расслабления и сокращения левого желудочка ($\pm dp/dtmax$) на более высоких уровнях, в то время как в контрольной серии экспериментов регистрировалась прогрессирующее снижение этих показателей. Так, к 60-й мин. после окклюзии коронарной артерии изменения ЛЖД, +dp/dt, -dp/dt составили соответственно -13,1±3,4, -14,1±3,1 и -15,4±3,3% от исхода (P<0,05).



ЛХТ 51-93 в дозе 5% от LD₅₀ также уменьшал депрессию сократительной активности сердца с локальной ишемией, о чем свидетельствуют более высокие значения ЛЖД и +dp/dt на 45 и 60-й мин., а -dp/dt на 60-й мин. наблюдения в сравнении с контролем (табл. 2). Под влиянием средства величина показателей сократимости на 45 и 60-й мин. стабилизировалась, тогда как в контрольной серии экспериментов наблюдалось их прогрессирующее падение к 60-й мин. эксперимента.

При введении ЛХТ 51-93 в дозах 5 и 10% от LD₅₀ частота сердечных сокращений в течение всего периода наблюдения практически не отличалась от контроля (табл. 2).

ЛХТ 52-93 в дозе 10% от LD₅₀ также предотвращает депрессию сократительной функции сердца после окклюзии коронарной артерии. Под влиянием средства на 45 и 60-й мин. после коронарной окклюзии отмечалась стабилизация ЛЖД, скорости сокращения и расслабления левого желудочка ($\pm dp/dt_{max}$) на более высоком уровне в сравнении с контролем (табл. 2). К 60-й мин. наблюдения при введении ЛХТ 51-93 в дозе 10% от LD₅₀ изменения ЛЖД, +dp/dt и -dp/dt составили соответственно $-17,3 \pm 3,2$, $-18,1 \pm 3,1$, $-18,9 \pm 3,4\%$ от исхода, что достоверно выше в сравнении с контрольной серией экспериментов.

Под влиянием ЛХТ 52-93 в дозе 5% от LD₅₀ ЛЖД, скорости сокращения и расслабления левого желудочка ($\pm dp/dt_{max}$) достоверно не отличались от значений, зарегистрированных в контрольной серии экспериментов. Однако следует отметить, что к 60-й мин. наблюдения намечалась тенденция к их стабилизации на более высоком уровне в сравнении с контролем.

Частота сердечных сокращений в течение всего периода наблюдения в опытах с ЛХТ 51-93 практически не отличалась от контроля (табл. 2).

Таким образом, ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93 стимулируют уровень кровоснабжения ишемизированного миокарда в острый период коронарной недостаточности, что обусловлено более высокими значениями под их влиянием объемной скорости коллатерального коронарного кровотока и венозного оттока из зоны ишемии.

Установленное благоприятное действие ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93 на коронарное кровообращение позволяет сделать вывод о том, что их противоишемический эффект реализуется не только за счет противогипоксической и мембраностабилизирующей активности, но и является результатом перераспределения коронарного кровотока в пользу ишемизированного участка миокарда.

Кроме того, ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93 оказывают протективное действие при локальной ишемии миокарда, что характеризуется уменьшением депрессии сократительной активности сердечной мышцы (ЛЖД, +dp/dt, -dp/dt) в острый период коронарной недостаточности и сохранением насосной функции сердца.

Уменьшение депрессии сократимости сердца с локальной ишемией в экспериментах с ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93, видимо, является следствием их влияния на кровоснабжение миокарда. Увеличение коронарного кровотока в эндо- и эпикардальных слоях сердечной мышцы и повышение ретроградного притока крови в ишемизированную зону, наблюдаемые под влиянием ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93, способствуют оптимизации биоэнергетики кардиомиоцитов и уменьшению выраженности ишемического повреждения, что влечет за собой повышение сократительной функции сердца.

Наличие указанных свойств у ЛХТ 51-93 и ЛХТ 52-93 позволяет характеризовать указанные вещества как новые перспективные отечественные соединения, обладающие кардиопротективной активностью, и рекомендовать их для дальнейшего доклинического исследования.

Литература

1. Гацура, В.В. Коллатеральное коронарное кровообращение и проблемы его фармакологической регуляции / В.В. Гацура // Успехи физиол. наук. – 1990. – № 3. – С. 19-37.
2. Гацура, В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда / В.В. Гацура. – М.: Антекс, 1993. – 252с.
3. Лазарева, И.А. Влияние производных арилалканов на функциональный резерв миокарда при моделировании гипоксии с последующей реоксигенацией и локальной ишемии / И.А. Лазарева, Е.Н. Пашин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2003. – № 3. – С. 32-36.
4. Пашин, Е.Н. Кардиопротективное действие некоторых производных арилалканов в период реоксигенации после острой гипоксии / Е.Н. Пашин, И.А. Лазарева, И.А. Татаренкова, М.Е. Пашина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 4. – С. 71-77.
5. Пичугин, В.В. Канюлирование большой вены сердца и передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии как метод изучения кровоснабжения и метаболизма в ишемизированном участке миокарда / В.В. Пичугин, А.П. Должиков // Фармакол. и токсикол. – 1973. – Т. 36, № 6. – С. 728-730.



6. Chilian, W.M. Coronary collateral growth—Back to the future / W.M. Chilian, M.S. Penn, Y.F. Pung et al. // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2012. – № 52, V4. – P. 905-911.

THE INFLUENCE OF SOME ARYLALKANE DERIVATIVES ON THE BLOOD SUPPLY AND CONTRACTILITY OF THE ISCHAEMIC MYOCARDIUM

E.N. PASHIN

Kursk state medical university

E-mail: epach@yandex.ru

Arylalkane derivatives LHT 51-93 and LHT 52-93 in experiment on dogs increase the level of blood flow of ischemic myocardium in acute coronary insufficiency. Under their influence, the space velocity increases coronary blood flow and collateral venous drainage from the area of ischemia. LHT 51-93 and LHT 52-93 reduce depression of the contractile activity of the heart muscle during local myocardial ischemia.

Keywords: coronary occlusion, collateral coronary blood flow, myocardial contractility, LHT 51-93, LHT 52-93.