

**ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
И АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА МИОКАРДА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ
ЕГО ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРFUЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ**

© А. В. Сыренский, М. М. Галагудза, Е. И. Егорова,
Л. Ю. Морозова, В. Ю. Полумисков, В. А. Цырлин

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова
Росмедтехнологий, Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8,
e-mail: galagoudza@mail.ru

В острых экспериментах на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда у крыс *in vivo* изучены эффекты мексикора (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината) в дозах 50 и 100 мг/кг на размер инфаркта, уровень миокардиальных маркеров в сыворотке крови и выраженность ишемических и реперфузионных нарушений ритма сердца. Показано, что внутривенная инфузия мексикора в дозе 50 мг/кг перед началом ишемии достоверно уменьшает размер инфаркта и уровень тропонина I. Повышение дозы мексикора до 100 мг/кг сопровождалось инверсией инфаркт-лимитирующего эффекта, которая проявлялась тенденцией к увеличению размера инфаркта и повышению уровня миокардиальных маркеров. Мексикор в дозах 50 и 100 мг/кг не обладал антиаритмическим действием в отношении ишемических желудочковых тахиаритмий, но уменьшал частоту возникновения персистирующих форм фибрилляции желудочков, вызванной реперфузией.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, размер инфаркта, нарушения ритма, сердца.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 94. № 10. С. 00—00. 2008

A. V. Syrensky, M. M. Galagudza, E. I. Egorova, L. Yu. Morozova, V. Yu. Poluiniskov, V. A. Tsvrlin. THE EFFECTS OF MODULATION OF CARDIAC METABOLISM AND ANTI-OXIDANT STATE ON MYOCARDIAL ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY. Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, 197341, St. Petersburg, Akkuratova str., 2; I. P. Pavlov Federal Medical University, 197022, St. Petersburg, Lev Tolstoy st., 68, Russian Federation. E-mail: galagoudza@mail.ru

The effects of mexicor (ethylmethylhydroxypyridine succinate) at doses of 50 and 100 mg/kg on myocardial infarct size, serum levels of myocardial markers, and severity of ischemia- and reperfusion-induced arrhythmias were studied in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. It was shown that pre-ischemic intravenous infusion of mexicor at a dose of 50 mg/kg resulted in significant reduction of myocardial infarct size and troponin I level. When the dose of mexicor was increased up to 100 mg/kg the infarct-limiting effect was reversed. Both doses of mexicor tested in this study failed to protect the heart from ischemic tachyarrhythmias but decreased the occurrence of persistent reperfusion-induced ventricular fibrillation.

Key words: ischemia, reperfusion, ethylmethylhydroxypyridine succinate, infarct size, rhythm disorders.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY V. 94. N. 10. P. 00—00. 2008

В современной кардиологии все большее внимание уделяется изучению кардиопротективных эффектов такого класса соединений, как миокардиальные цитопротекторы. Указанные вещества оказывают выраженный защитный эффект при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда. Большинство известных в настоящее время миокардиальных цитопротекторов обеспечивают оптимизацию энергетического метаболизма кардиомиоцитов в ходе ишемии путем торможения β -окисления жирных кислот (триметазидин, милдронат) или прямой активации аэробного гликолиза (дихлорацетат) [16]. При этом доминирующее значение в качестве источника макроэргических фосфатов вместо жирных кислот приобретает глюкоза, что повышает устойчивость кардиомиоцитов к ишемии вследствие меньшего потребления кислорода [18].

В ряде отечественных экспериментальных и клинических исследований показана противоишемическая эффективность принципиально нового миокардиального цитопротектора — 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексикора). В химическом отношении мексикор представляет собой соль, образованную янтарной кислотой и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридином. Сукцинат обеспечивает антигипоксический эффект данного препарата за счет усиления ресинтеза АТФ в митохондриях. В то же время входящее в состав мексикора производное гидроксипиридина обладает выраженным антиоксидантным действием и уменьшает проявления свободнорадикального повреждения миокарда в условиях ишемии / реперфузии. Таким образом, комплексный механизм действия мексикора делает этот препарат перспективным средством для ослабления ишемического и реперфузионного повреждения миокарда.

Изучение антиоксидантных и связанных с ними кардиопротективных свойств производных 3-оксипиридина было начато в нашей стране работами Ф. З. Меерсона и соавт. [8]. В дальнейшем в целом ряде исследований на моделях ишемического реперфузионного повреждения были продемонстрированы различные благоприятные эффекты таких производных 3-оксипиридина, как эмоксипин и проксипин. Первым отечественным комбинированным препаратом, одновременно содержащим сукцинат и производное 3-оксипиридина, был мексидол. В настоящее время широкое применение нашел мексикор, для которого описаны следующие важнейшие эффекты: уменьшение частоты возникновения и выраженности ишемических эпизодов при нестабильной стенокардии, снижение частоты желудочковых аритмий в остром периоде инфаркта миокарда, повышение толерантности больных стабильной стенокардией к физической нагрузке и уменьшение проявлений окислительного стресса в указанной группе пациентов, восстановление диастолической функции левого желудочка и улучшение сегментарной сократимости при инфаркте миокарда [4, 5].

Несмотря на то что мексикор уже широко используется в клинической кардиологии, актуальной задачей остается изучение особенностей его инфаркт-лимитирующего и антиаритмического действия в эксперименте. Именно эксперимент дает возможность комплексной оценки кардиопротективного действия мексикора с использованием таких оценочных критериев, как размер инфаркта, уровень миокардиальных маркеров в сыворотке крови и выраженность ишемических и реперфузионных нарушений ритма.

Таким образом, целью данной работы являлось изучение различных аспектов кардиопротективного действия миокардиального цитопротектора мексикора при экспериментальном коронароокклюзионном инфаркте миокарда у крыс *in vivo*.

МЕТОДИКА

Все эксперименты проведены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья № 85—23, США) и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фар-

макологических веществ» [10]. Эксперименты выполнены на 43 крысах-самцах линии Вистар массой 260—330 г (питомник «Рапполово»). В качестве вводной анестезии использовалось внутрибрюшинное введение пентобарбитала натрия в дозе 60 мг/кг.

Моделирование ишемии / реперфузии миокарда. Эксперименты проводились при искусственной вентиляции легких через трахеостому (SAR-830P, Stoelting, США, частота дыхания — 50/мин, дыхательный объем в пределах от 1.5 до 3 мл/ 100 г массы). Инфаркт миокарда моделировали путем окклюзии левой коронарной артерии в течение 30 мин с последующей 90-минутной реперфузией. В течение эксперимента животные находились на термостатируемом операционном столике; при этом температура тела животного поддерживалась в пределах 37.0 ± 0.5 °С.

Измерения. Артериальное давление в течение эксперимента непрерывно измеряли с помощью датчика давления (Вахтер, США) через катетер, введенный в аорту через общую сонную артерию, и регистрировали на персональном компьютере с помощью программного обеспечения PhysExp 2.0. В ходе эксперимента у животных также регистрировали электрокардиограмму (Кардиотехника-8, ЗАО «Инкарт», СПб) в стандартных отведениях (I, II, III) и частоту сердечных сокращений.

Методика определения размера анатомической зоны риска и зоны инфаркта. Размеры зоны инфаркта и зоны риска оценивались по окончании 90-минутной реперфузии дифференциальным индикаторным методом, основанном на отдельном окрашивании зоны ишемии синим Эванса, а зоны инфаркта — трифенилтетразолием хлоридом. Данные по размерам зон риска и инфаркта представляли в виде отношения объема зоны риска к общему объему сердца, а также в виде отношения объема зоны инфаркта к объему зоны риска (в процентах).

Анализ уровня миокардиальных маркеров. Для дополнительной оценки степени ишемического повреждения миокарда в некоторых экспериментах использовали определение содержания следующих маркеров в сыворотке крови: аланин-аминотрансферазы, аспартат-аминотрансферазы, креатинфосфокиназы, МВ фракции креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы изоформы I, тропонина I. Содержание ферментативных маркеров в сыворотке выражали в международных единицах в литре, а тропонина I — в нг/мл. Концентрацию тропонина I определяли на анализаторе ACS 180 иммунохемилюминесцентным методом, разработанным фирмой Bayer. Активность ферментативных маркеров повреждения миокарда оценивали методом ферментативной кинетики (для аланин-аминотрансферазы, аспартат-аминотрансферазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы изоформы I) и иммуноингибирования (для МВ фракции креатинфосфокиназы) и определяли на биохимическом анализаторе SPECTRUM (Abbott, США) с использованием реактивов фирмы Bio Systems (Испания), DiaSys (Германия).

Анализ аритмий. Анализ частоты возникновения и тяжести ишемических и реперфузионных желудочковых тахикардий проводился в соответствии с международным соглашением Lambeth Conventions [11], представляющим собой инструкции по трактовке и учету экспериментально индуцированных нарушений ритма. Для оценки возможного протективного действия мексикора в отношении возникающих в ходе 30-минутной ишемии желудочковых тахикардий (фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии) использовались следующие критерии.

1. Наличие (факт возникновения) хотя бы одного эпизода желудочковой тахикардии; показатель выражается числом животных, у которых развились соответствующие нарушения ритма.
2. Число эпизодов желудочковых тахикардий в пересчете на животное (из числа имеющих желудочковую тахикардию).
3. Время наступления первого эпизода желудочковой тахикардии.
4. Суммарная продолжительность эпизодов желудочковых тахикардий у одного животного (в секундах).
5. Число животных, у которых развились персистирующие формы фибрилляции желудочков, длившиеся более 250 с и приводившие к гибели животного.

Для анализа влияния мексикора на частоту возникновения и тяжесть реперфузионных тахикардий использовался следующий протокол: 5 мин окклюзии левой коронарной артерии с последующей 5-минутной реперфузией. Анализу подлежали следующие критерии.

1. Наличие (факт возникновения) хотя бы одного эпизода желудочковой тахикардии.
2. Суммарная продолжительность эпизодов желудочковых тахикардий в пересчете на одно животное (в секундах).

3. Число животных, у которых развились персистирующие формы фибрилляции желудочков, длившиеся до конца 5-минутного периода реперфузии и приводившие к гибели животного.

Экспериментальные протоколы. Протокол экспериментов, направленных на изучение влияния мексикора на показатели системной гемодинамики, размер инфаркта миокарда и частоту возникновения ишемических тахикардий включал 3 группы животных.

1. Контроль ($n = 9$): окклюзия левой коронарной артерии в течение 30 мин с последующей 90-минутной реперфузией. За 5 мин до коронароокклюзии осуществлялась внутривенная инфузия физиологического раствора в объеме 0.25–0.5 мл в течение 5 мин.

2. Мексикор 50 мг/кг (М50, $n = 9$): моделированию инфаркта миокарда предшествовала внутривенная инфузия мексикора в дозе 50 мг/кг (средний объем инфузии 0.25 мл) в течение 5 мин, завершавшаяся за 5 мин до ишемии миокарда.

3. Мексикор 100 мг/кг (М100, $n = 5$): моделированию инфаркта миокарда предшествовала внутривенная инфузия мексикора в дозе 100 мг/кг (средний объем инфузии 0.5 мл) в течение 10 мин, завершавшаяся за 10 мин до ишемии миокарда.

Оценка гемодинамических показателей (артериального давления и частоты сердечных сокращений) осуществлялась в исходном состоянии, после торакотомии, перед инфузией препарата, в конце инфузии (на 5-й или 10-й мин), перед окклюзией левой коронарной артерии, на 15-й и 30-й мин окклюзии левой коронарной артерии, на 30 и 60 мин реперфузии, а также в конце эксперимента, т. е. через 90 мин после реперфузии левой коронарной артерии.

Протокол экспериментов, направленных на изучение антиаритмических эффектов мексикора в дозе 50 мг/кг в отношении реперфузионных тахикардий, включал 2 группы животных.

1. Контроль ($n = 10$): 5-минутная коронароокклюзия с последующей 5-минутной реперфузией. За 5 мин до коронароокклюзии осуществлялась внутривенная инфузия физиологического раствора в объеме 0.25 мл в течение 5 мин.

2. Мексикор 50 мг/кг (М50, $n = 10$): за 5 мин до 5-минутной коронароокклюзии выполнялась внутривенная инфузия мексикора в дозе 50 мг/кг (средний объем инфузии 0.25 мл) в течение 5 мин.

Оценка гемодинамических показателей (артериального давления и частоты сердечных сокращений) осуществлялась в исходном состоянии, после торакотомии, перед инфузией препарата, в конце инфузии (на 5-й минуте), перед окклюзией левой коронарной артерии, на 5-й минуте окклюзии левой коронарной артерии и в конце эксперимента, т. е. через 5 мин после реперфузии.

Статистическая обработка. Статистическая достоверность различий функциональных данных в каждой временной точке, а также размеры анатомической зоны риска и зоны инфаркта оценивались с помощью программного пакета SPSS (ANOVA, тест Шеффе). Все функциональные данные выражались в виде «среднее \pm стандартное отклонение». Значения p менее чем 0.05 рассматривались как достоверные.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В контроле исходная величина артериального давления составляла 117 ± 16 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 409 ± 24 уд/мин. В ходе эксперимента в контроле наблюдалось постепенное понижение артериального давления и частоты сердечных сокращений; на 90-й минуте реперфузии артериальное давление составляло 78 ± 14 мм рт. ст., а частота сердечных сокращений — 365 ± 20 уд/мин. Процедуры вскрытия плевральной полости и подведения лигатуры под коронарную артерию во всех экспериментах вызывали временное незначительное понижение артериального давления.

В исходном состоянии показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений достоверно не отличались в трех экспериментальных группах (табл. 1). Внутривенная инфузия мексикора в дозах 50 и 100 мг/кг приводила к понижению артериального давления на 15–20 и 20–25 % от исходной величины соответственно, причем максимальный гипотензивный эффект мексикора формировался уже на 2–3-й минуте инфузии и длился в течение 3–4 мин после окончания инфузии. К началу ишемии артериальное давление в группах М50 и М100 стабилизировалось и не отличалось от такового в контрольной группе (табл. 1). Внутривенная

Таблица 1
Артериальное давление и частота сердечных сокращений в ходе экспериментов

Время регистрации	Контроль (n = 9)	M50 (n = 9)	M100 (n = 5)	Время регистрации	Контроль (n = 9)	M50 (n = 9)	M100 (n = 5)
Артериальное давление, мм				Частота сердечных сокращений, уд/мин			
Исходно	117±16	128±9	125±3	Исходно	409±24	408±26	411±37
После торако- томии	107±9	110±10	107±15	Послеторако- томии	408±26	399±22	405±41
Перед в/в инфузией	113±10	116±9	109±3	Перед в/в инфузией	404±21	401±25	393±38
В конце в/в инфузии	114 ± 12	76 ± 6**	68 ± 7**	В конце в/в инфузии	397 ± 15	361 ± 21**	344 ± 41**
Перед ишемией	105±17	100±13	90±9	Перед ишемией	394 ± 20	383 ± 26	350 ± 44*
15 мин ишемии	85±18	93±7	69±13	15 мин ишемии	383±19	374±37	362±53
30 мин ишемии	83±16	97±18	84±12	30 мин ишемии	391±20	382±30	364±37
30 мин реперфузии	77±15	75±14	89±19	30 мин реперфузии	377±25	365 ± 43	355 ± 21
60 мин реперфузии	83±15	85±8	92±15	60 мин реперфузии	374±19	356±36	346±27
90 мин реперфузии	78±14	81±7	83±14	90 мин реперфузии	365 ± 20	355±31	340±31

Примечание. *p < 0.05; **p < 0.01 по сравнению с контролем.

инфузия мексикора в дозах 50 и 100 мг/кг приводила к понижению частоты сердечных сокращений в среднем на 10 и 15 % от исходной величины, зарегистрированной в конце инфузии, т. е. на 5-й и 10-й ее минутах соответственно. Перед ишемией в группе M100 частота сердечных сокращений также оставалась достоверно ниже, чем в контроле, тогда как в группе M50 величина частоты сердечных сокращений перед ишемией не отличалась от соответствующего значения в контроле. Влияние мексикора в дозе 50 мг/кг на показатели системной гемодинамики в ходе экспериментов, направленных на оценку антиаритмического действия мексикора в отношении реперфузионных желудочковых тахикардий, представлены графически на рис. 1. При этом инфузия мексикора также приводила к достоверному гипотензивному эффекту, сопровождавшемуся понижением артериального давления в среднем на 20 % от исходного. Данный эффект был транзиторным и проходил к началу 5-минутной ишемии. Кроме того, введение мексикора сопровождалось статистически недостоверной тенденцией к понижению частоты сердечных сокращений.

Размер зоны риска и зоны инфаркта (рис. 2). Достоверных различий в величине зоны риска в экспериментальных группах выявлено не было. Размер зоны инфаркта в контрольной группе составил 61 ± 4.3 %. Внутривенное введение мексикора в дозе 50 мг/кг приводило к достоверному ограничению размера инфаркта (46 ± 11.0 %, $p = 0.004$ в сравнении с контролем). Однако, при увеличении дозы мексикора до 100 мг/кг инфаркт-лимитирующего эффекта не отмечалось, а, напротив, наблюдалась статистически недостоверная тенденция к увеличению размера инфаркта (65 ± 9.2 %, $p = 0.26$ в сравнении с контролем).

Уровни миокардиальных маркеров (табл. 2). Инфаркт-лимитирующий эффект, возникающий в результате внутривенного введения мексикора в дозе 50 мг/кг, был подтвержден достоверно меньшим уровнем тропонина I в плазме крови (146 ± 85 против 415 ± 104 нг/мл в контроле, $p = 0.002$). Кроме того, в группе M50 наблюдался достоверно меньший уровень аланин-аминотрансферазы. В

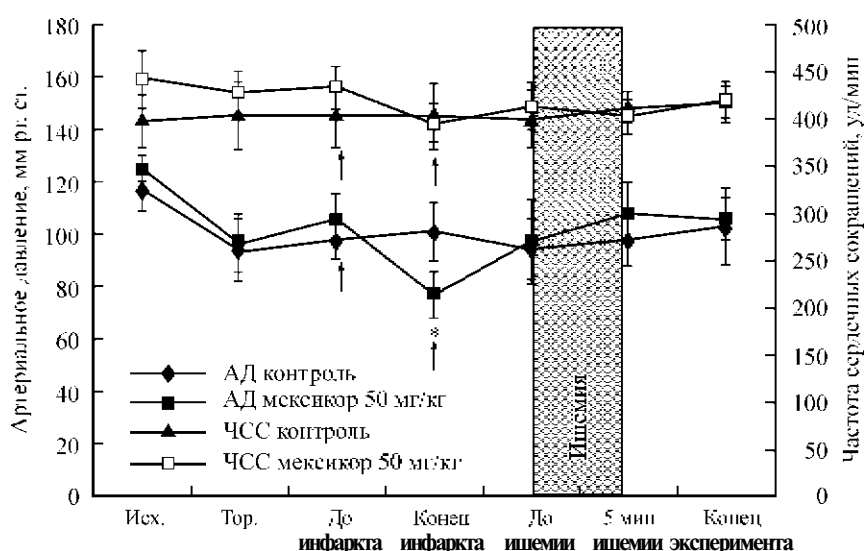


Рис. 1. Динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений в экспериментах, направленных на изучение антиаритмических эффектов мексикора в отношении реперфузионных тахикардий.

Стрелками указано начало и окончание инфузии препарата. * $p < 0.01$ по сравнению с контролем.

группе M100 показатели миокардиальных маркеров не отличались от контрольных значений. В то же время уровни аспартат-аминотрансферазы и тропонина I в данной группе были достоверно выше, чем в группе M50, что свидетельствует о более выраженной степени повреждения миокарда при использовании препарата в дозе 100 мг/кг.

Частота возникновения и выраженность ишемических тахикардий (табл. 3). В контрольной группе ишемические желудочковые тахикардии возникали в 8 из 9 случаев, при этом в одном случае фибрилляция желудочков была персистирующей. Первый эпизод желудочковой тахикардии наступал на 6-й минуте ишемии (5 мин 39 ± 1 мин 12 с), число эпизодов колебалось от 2 до 10 (среднее число эпизодов 4 ± 3.0), общая продолжительность эпизодов желудочковых тахикардий составляла 84 ± 65 с. Введение мексикора в дозах 50 и

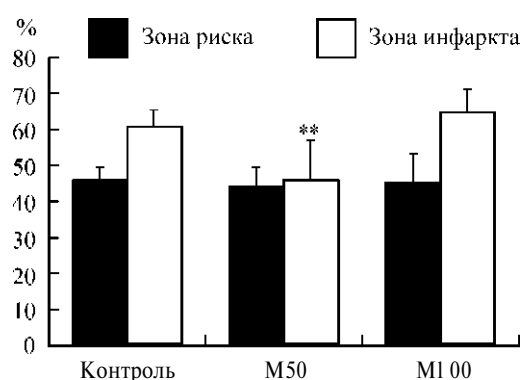


Рис. 2. Размер анатомической зоны риска и зоны инфаркта в экспериментальных группах.

* $p < 0.01$ по сравнению с контролем.

Таблица 2
Уровни миокардиальных маркеров в экспериментальных группах

Параметр	Контроль, n = 5	M50, n = 5	M100, n=5
АЛТ, МЕ/л	168 ± 86	66 ± 11*	100 ± 26
АСТ, МЕ/л	1436 ± 585	974 ± 387	1695 ± 732#
КФК, МЕ/л	3644 ± 4538	3222 ± 2086	3935 ± 2610
КФК—МВ, МЕ/л	2298 ± 2540	2114 ± 1294	2495 ± 1431
ЛДГ1, МЕ/л	3208 ± 1160	1992 ± 1018	3705 ± 1644
ЛДГ, МЕ/л	8094 ± 3083	5626 ± 1825	8249 ± 5780
ТнI, МЕ/л	415 ± 104	146 ± 85**	1030 ± 662#
Размер, инфаркта, %	61 ± 4.3	46 ± 11.0**	65 ± 9.2

Примечание. $p < 0.05$ по сравнению с контролем; ** $p < 0.01$ по сравнению с контролем; * $p < 0.01$ по сравнению с группой M50.

100 мг/кг не приводило к изменению частоты возникновения и других характеристик ишемических желудочковых тахикардий.

Частота возникновения и выраженность реперфузионных нарушений ритма (табл. 4). Начальный период реперфузии после 5-минутной ишемии миокарда у крыс сопровождается высокой частотой возникновения реперфузионных желудочковых тахикардий. Реперфузионные желудочковые тахикардии возникали в 100 % случаев как в контроле, так и в группе M50. Число эпизодов желудочковых тахикардий в контроле колебалось от 4 до 10, а в группе M50 — от 3 до 14. Суммарная продолжительность реперфузионных желудочковых тахикардий в контроле и на фоне введения мексикора в дозе 50 мг/кг достоверно не различалась. Персистирующие формы желудочковых тахикардий в контроле возникали в 5 из 10 экспериментов, а в группе M50 — в 2 из 10 экспериментов ($p < 0.05$), что указывает на меньшую частоту возникновения персистирующих желудочковых тахикардий под действием мексикора.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании показан кардиопротективный эффект мексикора при его внутривенном введении в дозе 50 мг/кг за 5 мин до коронароокклюзии, проявляющийся снижением размера инфаркта и уменьшением уровня тропонина I в сыворотке крови.

Таблица 3
Характеристики ишемических желудочковых тахикардий (ЖТА) в различных экспериментальных группах

Параметр	Контроль, n = 9	M50, n=9	M100, n = 5
Число животных с зарегистрированными ЖТА	8	9	4
Число эпизодов ЖТА в пересчете на одно животное	4 ± 3.0	4 ± 2.7	6 ± 4.6
Время наступления первого эпизода ЖТА, с	339 ± 72	382 ± 96	318 ± 44
Суммарная продолжительность эпизодов ЖТА, с	84 ± 65	95 ± 119	31 ± 17
Число животных с персистирующей фибрилляцией	1	1	0

Таблица 4
Характеристики реперфузионных желудочковых тахикардий (ЖТА) в различных экспериментальных группах

Параметр	Контроль, n = 10	M50, n=10
Число животных с зарегистрированными ЖТА	10 (100 %)	10 (100 %)
Число эпизодов ЖТА в пересчете на одно животное	5.8 ± 2.40	7.0 ± 4.58
Время наступления первого эпизода ЖТА, с	6.6 ± 3.8	5.3 ± 2.1
Суммарная продолжительность эпизодов ЖТА, с	68 ± 26	67 ± 78
Число животных с персистирующей фибрилляцией	5 (50 %)	2 (20 %)*

Примечание. *p < 0.05 по сравнению с контролем.

Кардиопротективные эффекты отдельных компонентов мексикора — эмоксипина (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина) и сукцината — были показаны ранее в ряде экспериментальных исследований [1, 2, 6, 17]. В частности, на модели глобальной ишемии / реперфузии работающего изолированного сердца крысы было показано, что добавление в перфузат и в кардиоплегический раствор сукцината приводит к улучшению постшемической функции миокарда и повышению содержания высокоэнергетических фосфатов в период реперфузии, причем выраженность эффекта была пропорциональна концентрации сукцината [17]. В качестве главного механизма противоишемического действия сукцината авторы рассматривают ингибирование НАДФН-зависимого перекисного окисления липидов мембраны митохондрий. В серии работ, выполненных на моделях ишемии / реперфузии миокарда *in vivo* у крыс и собак, были продемонстрированы инфаркт-лимитирующий и антиоксидантный эффекты дисукцината астаксантина (кардакса) при его пероральном и внутривенном введении [13–15].

На изолированных фрагментах сердца крысы изучались дозозависимые эффекты эмоксипина на сократимость и трансмембранные потенциалы кардиомиоцитов при гипоксии и реоксигенации [3]. Эмоксипин в дозе $5 \cdot 10^{-7}$ г/мл значительно уменьшал выраженность гипоксической контрактуры, однако его защитное действие при повышении дозы снижалось. Так, в дозе $5 \cdot 10^{-4}$ г/мл препарат не только увеличивал степень контрактуры, но и повышал тонус мышцы до начала гипоксии. Позднее инверсия защитного действия эмоксипина при увеличении его дозировки была отмечена и другими авторами [6]. В экспериментах на собаках *in vivo* было показано, что эмоксипин при внутривенном введении в ходе ишемии и после нее в дозе 10 мг/кг обеспечивает достоверный инфаркт-лимитирующий эффект, оцениваемый по уровню креатинфосфокиназы в плазме крови и размеру инфаркта. Увеличение дозы эмоксипина до 40 мг/кг уже не сопровождалось достоверным ограничением размера инфаркта и приводило к усилению высвобождения креатинфосфокиназы по сравнению с контролем. Такая инверсия защитного эффекта эмоксипина, характерная и для некоторых других антиоксидантов (например, а-токоферолов), может объясняться следующими причинами. Во-первых, многие антиоксиданты в повышенных концентрациях могут оказывать парадоксальный прооксидантный эффект и являться источником дополнительного количества активных форм кислорода. Во-вторых, нивелировка защитного эффекта эмоксипина при повышении его концентрации может быть связана с Ca^{2+} перегрузкой кардиомиоцитов. Установлено, что производные 3-гидроксипиридина обладают способностью ингибировать фосфодиэстеразу, что приводит к повы-

шению внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата и последующей активации сарколеммальных Ca^{2+} -каналов [1]. Повышение саркоплазматической концентрации Ca^{2+} рассматривается в качестве одного из универсальных звеньев патогенеза необратимого ишемического повреждения миокарда, реализующегося за счет некроза и апоптоза кардиомиоцитов [2]. В связи с этим избыточное поступление Ca^{2+} в саркоплазму под действием высоких доз эмоксипина может быть ответственным за инверсию кардиопротективного эффекта последнего. Наши эксперименты также свидетельствуют об исчезновении кардиопротективного эффекта мексикора при увеличении дозы препарата с 50 до 100 мг/кг. Следует отметить, что введение мексикора в дозе 100 мг/кг сопровождалось тенденцией к увеличению размера инфаркта и повышению уровней миокардиальных маркеров. Очевидно, что наблюдавшаяся в наших экспериментах инверсия инфаркт-лимитирующего действия мексикора связана с присутствием в его составе эмоксипина. Полученные данные указывают на необходимость тщательного подбора дозы препарата при его использовании в клинической практике.

Ранее на модели регионарной ишемии изолированного сердца было показано, что 6-хлоргидрат-2-этил-6-метил-3-оксипиридин оказывает антиаритмическое действие в отношении как ишемических, так и реперфузионных аритмий [3]. Авторами было зарегистрировано более полное восстановление длительности потенциала действия и величины потенциала покоя в период реперфузии на изолированной папиллярной мышце под действием производного 3-оксипиридина. Это позволило им сделать вывод о том, что данное соединение обладает свойствами антиаритмика III класса. В экспериментах на кошках *in vivo* было установлено, что оксиметилэтилпиридина сукцинат (мексидол) нормализует электрофизиологические параметры сердца и уменьшает аритмогенную готовность миокарда при острой ишемии, что проявляется в виде уменьшения частоты возникновения спонтанных и индуцированных нарушений ритма [4]. В наших экспериментах мексикор в дозах 50 и 100 мг/кг не обладал противоаритмической активностью в отношении ишемических желудочковых тахикардий. Противоречие с результатами предыдущих работ может объясняться различными моделями ишемии / реперфузии, видовыми особенностями животных, выбором дозы и пути введения препарата. В то же время в наших экспериментах мексикор в дозе 50 мг/кг уменьшал встречаемость персистирующей фибрилляции желудочков, вызванной реперфузией миокарда, что может быть связано с антиоксидантными свойствами данного препарата.

Таким образом, проведенные эксперименты показали, что внутривенная инфузия мексикора в дозе 50 мг/кг перед началом ишемии достоверно уменьшает размер инфаркта и уровень тропонина I. Повышение дозы мексикора до 100 мг/кг сопровождалось инверсией инфаркт-лимитирующего эффекта, которая проявлялась тенденцией к увеличению размера инфаркта и повышению уровня миокардиальных маркеров. Мексикор в дозах 50 и 100 мг/кг не обладал антиаритмическим действием в отношении ишемических желудочковых тахикардий, но уменьшал частоту возникновения персистирующих форм фибрилляции желудочков, вызванной реперфузией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Афанасьев С. А., Алексеева Е. Д., Бардамова И. Б., Богомаз С. А. Сравнительная эффективность эмоксипина и оксифурилата натрия при экспериментальной ишемии миокарда. Эксперим. и клин. фармакология. 57 (4): 26–29. 1994.
- [2] Василец Л. А., Мох В. П. Антиаритмическое действие антиоксиданта СД-6 при развитии ишемических и реперфузионных нарушений ритма изолированного сердца крысы. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 5 : 593–595. 1987.
- [3] Василец Л. А., Мох В. П., Богданов Г. Н., Гусева Т. И. Защитное действие антиоксиданта из класса 3-оксипиридинов на сократимость и электрогенез сердечной мышцы при гипоксии и реоксигенации. Кардиология. 5 : 83–87. 1987.

- [4] Голиков А. П., Давыдов Б. В., Руднев Д. В., Клычкова Е. В., Быкова Н. С., Рябинин В. А., Полумисков В. Ю., Николаева Н. Ю., Голиков П. П. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда. Кардиология. 7 : 21—26. 2005.
- [5] Голиков А. П., Михин В. П., Полумисков В. Ю., Бойцов С. А., Богословская Е. Я., Веселъева Н. В., Лукъянов М. М., Руднев Д. В., Фролов А. А. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии. Тер. архив. 4 : 60—65. 2004.
- [6] Конорев Е. А., Полумисков В. Ю., Авилова О. А., Голиков А. П. Эмоксипин при реперфузии ишемического миокарда у собак: влияние на размер инфаркта и креатинкиназную активность плазмы крови. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 110 (9) : 252—254. 1990.
- [7] Котлярова А. А., Смирнов Л. Д. Влияние оксиметилэтилпиридина сукцината на электрофизиологические и гемодинамические параметры сердца при торакотомии и при острой ишемии миокарда в эксперименте. Эксперим. и клин. фармакология. 67 (3) : 14—17. 2004.
- [8] Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М. Медицина. 1984.
- [9] Полянский Н. Б., Смирнов Л. Д., Шведова А. А., Каган В. Е., Ткачук В. А. Ингибирование фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов из сердца кролика оксипиридинами. Вопр. мед. химии. 1 : 123—127. 1983.
- [10] Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (под ред. Фисенко В. П.). М. Минздрав РФ, ЗАО «ИИА „Ремедиум"», 2000.
- [11] Шляхто Е. В., Сыренский А. В., Нифонтов Е. М., Галагудза М. М. Кардиопротективные эффекты феномена ишемического посткондиционирования миокарда. Кардиология. 45 (7) : 44—48. 2005.
- [12] Vija M. L. Myocardial ischemia and reperfusion injury. Cardiovasc. Pathol. 14(4) : 170—175. 2005.
- [13] Gross G. J., Hazen S. L., Lockwood S. F. Seven day oral supplementation with Cardax™ (disodium disuccinate astaxanthin) provides significant cardioprotection and reduces oxidative stress in rats. Mol. Cell. Biochem. 283 : 23—30. 2006.
- [14] Gross G. J., Lockwood S. F. Cardioprotection and myocardial salvage by a disodium disuccinate astaxanthin derivative (Cardax™). Life Sci. 75 : 215—224. 2004.
- [15] Gross G. J., Lockwood S. F. Acute and chronic administration of disodium disuccinate astaxanthin (Cardax™) produces marked cardioprotection in dog hearts. Mol. Cell. Biochem. 272 : 221—227. 2005.
- [16] Parang P., Singh B., Arora R. Metabolic modulators for chronic cardiac ischemia. J. Cardiovasc. Pharmacol. Therapeut. 10 (4) : 217—223. 2005.
- [17] Sakamoto M., Takeshige K., Yasui H., Tokunaga K. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury. Surg. Today. 28 : 522—528. 1998.
- [18] Stanley W. C., Lopaschuk G. D., Hall J. L., McCormack J. G. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions. Cardiovasc. Res. 33 : 243—257. 1997.
- [19] Walker M. J., Curtis M. J., Harse D. J., Campbell R. W., Janse M. J., Yellon D. M., Cobbe S. M., Coker S. J., Harness J. B., Harron D. W., Higgins A. J., Julian D. G., Lab M. J., Manning A. S., Northover B. J., Parratt J. R., Riemersma R. A., Riva E., Russell D. C., Sheridan D. J., Winslow E., Woodward B. The lambeth conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischemia, infarction, and reperfusion. Cardiovasc. Res. 22 : 447—455. 1988.

Поступила 5 II 2008
После доработки 26 VI 2008