

КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ 3-ОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА И 3-ОКСИПИРИДИНА АДИПИНАТА ПРИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Замотаева М.Н., ¹Инчина В.И., ¹Чаиркин И.Н., ¹Дроздов И.А., ¹Кузьмичев Н.Д.,
²Кузнецов Ю.В., ³Рагинов И.С.

¹Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия (430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

²Институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН, Москва, Россия (119334, г. Москва, ул. Косыгина, 4)

³Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49)

При острой сердечной недостаточности у крыс исследована кардиопротекторная активность 3-оксипиридина сукцината и 3-оксипиридина адипината. Показано, что 3-оксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг оказывает выраженный кардиопротекторный эффект, выражающийся в уменьшении зоны риска и некроза миокарда, коррекции морфологических изменений в этих зонах в виде значительного снижения межзубчатого и периваскулярного отека, отсутствия кровоизлияний и уменьшения выраженности клеточной инфильтрации по сравнению с контролем. 3-оксипиридина адипинат в дозе 80 мг/кг оказывал менее выраженный кардиопротекторный эффект по сравнению с 3-оксипиридина сукцинатом, что выражалось в менее значительном снижении площади ишемии и некроза и сохранении нарушений гемодинамики в миокарде при остром инфаркте миокарда в эксперименте.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, 3-оксипиридин, антиоксиданты.

CARDIOPROTECTIVE EFFICIENCY OF 3-OXYPIRIDINE SUCCINATE AND 3-OXYPIRIDINE ADIPINAT IN EXPERIMENTAL ACUTE HEART FAILURE

¹Zamotaeva M.N., ¹Inchina V.I., ¹Chairkin I.N., ¹Drozdov I.A., ¹Kuzmichev N.D.,
²Kuznetsov U.V., ³Raginov I.S.

¹Mordovian N.D. Ogariov State University, Saransk, Russia (430005, Saransk city, ul. Bolshevistskaya, 68)

²Biochemical Physics Emmanuel N.M. Institute Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia (119334, Moscow, ul. Kosigina, 4)

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Kazan city, ul. Butlerova, 49)

The 3-oxipiridine succinate and 3-oxipiridine adipinat cardioprotective activity has been experimentally investigated at a acute heart failure in rats. The 3-oxipiridine succinate in a doze of 50 mg/kg is revealed to possess an appreciable cardioprotective effect resulting in diminishing the risk and myocardium necrosis zones, as well as in decreasing morphological changes in these zones in the form of a considerable decrease in intratissual and perivascular oedema. This effect also resulted in the absence of hemorrhage and in lesser manifestation of cell infiltration as compared to the control group of the animals. The 3-oxipiridine adipinat in a doze of 80 mg/kg showed a less appreciable efficiency in comparison with the 3-oxipiridine succinate resulting in a less substantial decrease in the ischemia and necrosis areas together with the conservation of hemodynamics disorders at acute myocardium infarction.

Keywords: acute heart failure, 3-oxipiridine, antioxidants.

Введение

Острая сердечная недостаточность (ОСН) является одним из наиболее частых и грозных осложнений инфаркта миокарда (ИМ), оказывающих неблагоприятное влияние на течение острого периода и отдаленные исходы заболевания [8]. Частота развития сердечной недостаточности при ИМ на госпитальном этапе варьирует от 5 до 30% [6]. Приблизительно 45% пациентов, госпитализированных с ОСН, в течение последующего года повторно поступают в стационар хотя бы один раз [1]. Летальность пациентов ИМ с сердечной

недостаточностью достигает 20% в течение месяца и возрастает до 50% в течение года и пропорциональна тяжести проявлений сердечной недостаточности [7].

Накопленные в последние годы многочисленные экспериментальные и клинические данные показывают, что тяжесть течения и исход острого ИМ во многом зависят от выраженности окислительного стресса и адаптационно-компенсаторных возможностей организма [4]. Поскольку участие свободнорадикальных процессов в патогенезе ИМ ставит вопрос о возможности профилактики и коррекции таких нарушений фармакологическими средствами [5], то в последние годы разрабатываются принципиально новые подходы к лечению пациентов с ИМ, основанные на использовании лекарственных препаратов, нивелирующих нарушения метаболизма в ишемизированных кардиомиоцитах [2]. В настоящее время пристальное внимание фармакологов и клиницистов в качестве перспективных лекарственных средств, эффективно регулирующих процессы окисления и перекисидации, привлекли соединения гетероароматических фенолов, в частности производные 3-оксипиридина [3]. Поэтому целесообразно исследовать новые производные 3-оксипиридина. **Целью нашей работы** явилась оценка эффективности 3-оксипиридина сукцината и 3-оксипиридина адипината при острой сердечной недостаточности в эксперименте.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на 24 нелинейных белых крысах, содержащихся в стандартных условиях вивария. Моделирование острой сердечной недостаточности проводилось после подключения наркотизированных уретаном в дозе 800 мг/кг животных к аппарату искусственной вентиляции легких, после левосторонней торакотомии в четвертом межреберье, рассекали перикард, обнажали сердце и при помощи атравматичной иглы подводили лигатуру и перевязывали нисходящую ветвь левой коронарной артерии. Продолжительность окклюзии сосуда составляла 40 мин.

Исследовано 3 группы животных, по 8 крыс в каждой группе: 1-я – контроль с острым повреждением миокарда без коррекции, 2-я – с коррекцией 3-оксипиридина сукцинатом в дозе 50 мг/кг и 3-я – с коррекцией 3-оксипиридина адипинатом 80 мг/кг, вводимым внутрибрюшинно, за 30 минут до формирования модели. По окончании эксперимента проводили оценку размеров анатомической зоны риска и зоны инфаркта с помощью методики «двойного окрашивания» синим Эванса и трифенилтетразолия хлоридом (ТТС). Подсчет площадей зоны риска и зоны инфаркта проводили на оцифрованных снимках поперечных срезов сердец, на персональном компьютере, с помощью программы ImageJ 1.45s. Для гистологического исследования кусочки миокарда фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. На светооптическом уровне оценивали качественное состояние миокарда. Статистическая

обработка материала осуществлялась с помощью пакета статистических программ Excel на персональном компьютере, расчеты достоверности различия средних арифметических величин с помощью t-критерия Стьюдента при 5%-ном уровне значимости.

Результаты работы и их обсуждение. В контрольной группе животных при «двойном окрашивании» синим Эванса и TTC зона ишемии составила $54,9 \pm 0,19\%$ от общего объема сердца. При коррекции 3-оксипиридином сукцинатом зона риска достоверно уменьшилась к контролю на 33% ($p_k < 0,001$), а при коррекции 3-оксипиридина адипинатом данный показатель был достоверно меньше на 27,72% ($p_k < 0,001$) относительно контрольных животных. Объем зоны некроза в первой группе составил $37,59 \pm 0,96\%$ по отношению к объему сердца, на фоне коррекции 3-оксипиридином сукцинатом, зона некроза достоверно снизилась на 36,95% ($p_k < 0,001$), а на фоне введения 3-оксипиридина адипината зона повреждения достоверно уменьшилась на 18,16% ($p_k < 0,001$). Отношение площади некроза к площади ишемии в контроле составило $65 \pm 4,09\%$, при коррекции 3-оксипиридина сукцинатом значение данного отношения приближалось к таковым в контроле и составило 64,83%, а при коррекции 3-оксипиридина адипинатом данный показатель снизился на 4,15%.

При микроскопическом исследовании, в контрольной группе животных, в области экспериментального повреждения миокарда, отмечались изменения преимущественно дисциркуляторного характера в виде умеренного стромального отека ткани, неравномерного кровенаполнения интрамуральных сосудистых ветвей: полнокровие венозных сосудов и капилляров с их дистонией и периваскулярным отеком, на фоне малокровия артериол. Поперечная исчерченность мышечных волокон была нечеткой, а местами и вовсе пропадала. Межмышечные и периваскулярные пространства неравномерно расширены. Отмечалось набухание кардиомиоцитов с выраженной гомогенной эозинофилией цитоплазмы, приобретающей «лаковый» вид, с базофильными пикнотичными ядрами. Наблюдались участки миофибриллярной дегенерации и участки волокнистых, извилистых волокон с фрагментами миоцитолита, глыбчатого распада миофибрилл кардиомиоцитов. А также обнаруживались участки контрактурного повреждения кардиомиоцитов. В просвете кровеносных сосудов и в тканях миокарда, прилегающих к сосудистой сети, наблюдалась начинающаяся лейкоцитарная инфильтрация преимущественно нейтрофильного характера (рис. 1).

На фоне введения 3-оксипиридина сукцината отмечалось сохранение изменений дисциркуляторного характера, однако стромальный и периваскулярный отек сердечной ткани выражены в меньшей степени. Очаговые кровоизлияния не наблюдались, хотя сохранялась дистония кровеносных сосудов, преимущественно венозного компонента с единичными эритроцитарными экстравазатами, на фоне малокровия артериол. Поперечная

исчерченность мышечных волокон, как и в предыдущей группе животных, была нечеткой, с местами ее полного отсутствия. Миофибриллярная дегенерации значительно меньше выражена относительно контрольной группы животных. Как и в предыдущей группе, отмечались участки контрактурного повреждения кардиомиоцитов. В просвете кровеносных сосудов и в тканях миокарда, прилегающих к сосудистой сети, также наблюдалась начинающаяся лейкоцитарная инфильтрация преимущественно нейтрофильного характера, однако степень ее выраженности была меньше по сравнению с контролем (рис. 2).

На фоне применения 3-оксипиридина адипината отмечался периваскулярный и перицеллюлярный отек ткани умеренного характера, более выраженный, чем в предыдущей группе, но в меньшей степени по сравнению с контрольными животными. Сохранялось полнокровие сосудистой системы ткани миокарда с более выраженной дистонией венозной системы сердца. Отмечались единичные, небольшие очаги кровоизлияний в межмышечные пространства миокарда, эритроцитарные экстравазаты. Изменения структуры кардиомиоцитов более выражены относительно второй группы исследуемых животных и в меньшей степени выражены по сравнению с контролем. Данные изменения характеризовались участками отсутствия миофибрилл в цитоплазме кардиомиоцитов, гомогенностью и эозинофилией цитоплазмы, с редкими явлениями кариопикноза. Прослеживались участки с избыточным пересокращением кардиомиоцитов. Обнаруживались кровеносные сосуды, в просвете которых наблюдалось краевое стояние лейкоцитов. В периваскулярной ткани миокарда отмечалась лейкоцитарная инфильтрация, и степень ее выраженности была схожа с предыдущей группой исследуемых животных (рис. 3).

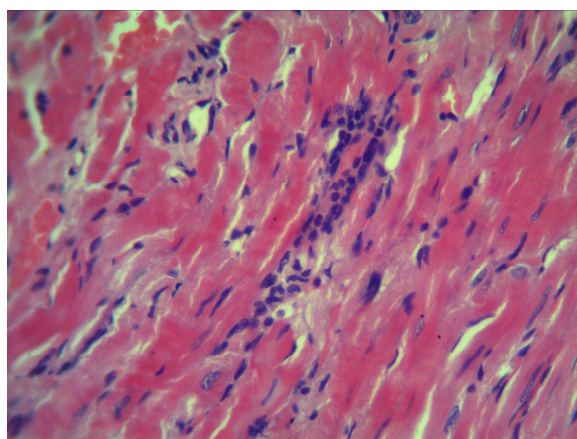


Рис. 1. Морфология миокарда при ОСН, контрольная группа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

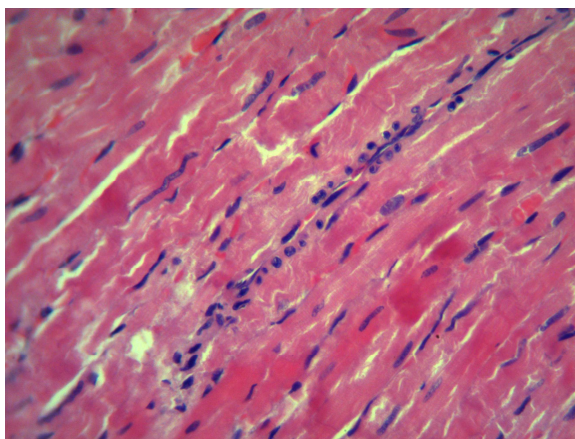


Рис. 2. Морфология миокарда при ОСН на фоне 3-оксипиридина сукцината. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

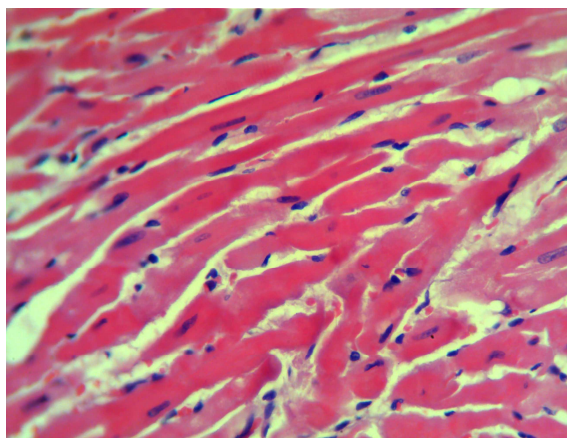


Рис. 3. Морфология миокарда при ОСН на фоне 3-оксипиридина адипината. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

Заключение. У исследованных нами производных 3-оксипиридина выявлены кардиопротекторные свойства на фоне острой сердечной недостаточности в эксперименте.

3-оксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг значительно и достоверно уменьшал объем зоны ишемии и некроза миокарда по сравнению с контрольными животными. Кардиопротекторное действие данного соединения также наблюдалось и при гистологическом исследовании сердца, и выражалось в уменьшении стромального и периваскулярного отека сердечной ткани, миофибриллярной дегенерации, отсутствии очаговых кровоизлияний и уменьшении нейтрофильной инфильтрации в зоне повреждения сердечной ткани.

3-оксипиридина адипинат в дозе 80 мг/кг также показал положительное действие на миокард при острой сердечной недостаточности, выражающееся в уменьшении зоны ишемии и некроза миокарда в очаге поражения, корригировал гистологическую картину миокарда по сравнению с контрольной группой исследуемых животных, однако его эффективность уступает аналогичной при использовании 3-оксипиридина сукцината в дозе 50 мг/кг.

Таким образом, более перспективно использовать 3-оксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг по сравнению с 3-оксипиридина адипинатом в дозе 80 мг/кг при острой сердечной недостаточности на фоне инфаркта миокарда.

Список литературы

1. Баялиева А.Ж., Ахундов Р.Н., Нагаев М.С. Опыт инотропной поддержки сердечной деятельности левосименданом при острой недостаточности кровообращения // Казанский мед. ж. – 2008. – № 2. – С. 154-159.
2. Гордеев И.Г. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 41-46.
3. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т.А., Чернобаева Г.Н. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. № 10 (148). – С. 388-392.
4. Собакарь М.С., Ших Е.В. Антиоксидантная терапия и метаболические подходы к лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы // Биомедицина. – 2010. – № 3. С. 10-21.
5. Тибирькова Е.В., Косолапов В.А., Спасов А.А. Антиоксидантные и мембранопротекторные свойства тролокса // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. - № 2 (72). – С. 47-50.
6. Eldrin F. Lewis, Eric J. et al. Predictors of the First Heart Failure Hospitalization in Patients Who Are Stable Survivors of Myocardial Infarction Complicated By Pulmonary Congestion and/or Left Ventricular Dysfunction // Eur Heart J. – 2008; 29. – P. 748-756.
7. Granger C., Steg P., Peterson E., et al., for the GRACE Investigators. Medication performance measures and mortality following acute coronary syndromes // Am J Med. – 2005; 118. - P. 858-865.
8. Rudiger A., Harjola V.P., Muller A., Mattila E., Saila P., Nieminen M.S., Follath F. Acute heart failure: clinical presentation. One-year mortality and prognostic factors // Eur J Heart Fail. – 2005; 7. – P. 662-670.

Рецензенты:

Блинов Д.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой организации здравоохранения, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Сипров А.В., д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.