УДК 615.27:616.127-092.4

ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ 3-ОКСИПИРИДИНА АДИПИНАТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[1]Замотаева М.Н., [1]Инчина В.И., [1]Чаиркин И.Н., [1]Дроздов И.А., [1]Кузьмичев Н.Д., [2]Кузнецов Ю.В.

[1]Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, e-mail: zamy03@mail.ru;
[2]Институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН, Москва, e-mail: drk2001@mail.ru

На катехоламиновой модели хронической сердечной недостаточности у крыс исследована кардиопротекторная активность 3-оксипиридина сукцината и 3-оксипиридина адипината. Выявлено, что 3-оксипиридина сукцинат в дозе 25 мг/кг оказывает выраженный положительный инотропный эффект, устраняет застойные явления в большом и малом кругах кровообращения, не устраняя повышение перекисного окисления липидов, гиперкалиемию, рост маркера повреждения миокарда аспартатаминотрансферазы и недостаточно коррегируя морфологические изменения в миокарде, вызванные экспериментальной хронической сердечной недостаточностью. 3-оксипиридина адипинат в дозе 40 мг/кг, напротив, не обладая значительным положительным инотропным эффектом, устраняет биохимические сдвиги и структурные изменения в миокарде на данной модели хронической сердечной недостаточности. Таким образом, исследования показали, что для коррекции декомпенсации хронической сердечной недостаточности целесообразно использовать 3-оксипиридина сукцинат, а для дальнейшего долгосрочного кардиопротекторного эффекта – 3-оксипиридина адипинат.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, 3-оксипиридин, антиоксиданты

CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF ADIPINAT 3-OXIPIRIDINE AT CHRONICAL HEART DEFICIENCY IN EXPERIMENTAL STUDY

[1]Zamotaeva M.N., [1]Inchina V.I., [1]Chairkin I.N., [1]Drozdov I.A., [1]Kuzmichev N.D., [2]Kuznetsov Y.V.

[1]Mordovian N.D. Ogariov State University, Saransk, e-mail: *zamy03@mail.ru;*
[2]Biochemical Physics Emmanuel N.M. Institute Russian Academy of Sciences, Moscow, e-mail: *drk2001@mail.ru*

The catecholamine model of chronical heart deficiency in rats has been used to study the cardioprotective activity of succinat 3-oxipiridine and adipinat 3-oxipiridine. It is found that succinat 3-oxipiridine in a doze of 25 mg/kg produces a positive inotropic effect and eliminates stagnation phenomena in large and small circles of blood circulation. However, it does not eliminate an increase in lipid peroxide oxidation, as well as hypercalemia and a growth of the maker of aspartataminotransferasa myocardium damages. It insufficiently makes corrections of morphological myocardium changes caused by experimental chronical heart deficiency, whereas adipinat 3-oxipiridine in a doze of 40 mg/kg, producing inconsiderable positive inotropic effect, eliminates biochemical shifts and structural myocardium changes as shown by the applied model of chronical heart deficiency. Thus, the experimental study shows that it is purposeful to use succinat 3-oxipiridine for the correction of chronical heart deficiency decompensation, and adipinat 3-oxipiridine for further long-term cardioprotective effect.

Keywords: chronical heart deficiency, 3-oxipiridine, antioxidants

В настоящее время во всех странах наблюдается неуклонный рост числа случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН). Большой арсенал имеющихся препаратов, выдающиеся успехи кардиохирургии, все расширяющееся значение профилактики до сих пор не смогли существенно понизить угрожающую статистику смертности [1]. Накоплен большой клинический опыт изучения оксидативного стресса как одной из важнейших составляющих дисфункций эндотелия, лежащей в основе развития и прогрессирования ХСН [2, 3]. Одним из способов преодоления этой проблемы является использование антиоксидантов [4]. К одному из наиболее перспективных классов синтетических антиоксидантов относятся кардиопротекторы-антиоксиданты из класса 3-оксипиридинов [5]. Так как химическая структура антиоксидантов определяет и мишени их действия в процессе коррекции окислительного стресса, то учет такой взаимосвязи важен в разработке новых антиоксидантных лекарственных препаратов [6]. В этой связи перспективно исследовать новые производные 3-оксипиридина. Поэтому целью нашей работы явилась оценка эффективности 3-оксипиридина адипината и 3-оксипиридина сукцината при острой и хронической сердечной недостаточности в эксперименте.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводились на 28 нелинейных белых крысах, содержащихся в стандартных условиях вивария. Исследовано 4 группы животных, по 7 крыс в каждой группе: 1-я – интактные крысы, 2-я – контроль с хроническим повреждением миокарда (3-кратное, через 48 часов, внутрибрюшинное

введение адреналина гидрохлорида 1мг/кг и окситоцина 5 ЕД/кг) без коррекции, 3-я – с коррекцией 3-оксипиридина сукцинатом в дозе 25 мг/кг и 4-я – с коррекцией 3-оксипиридина адипинатом 40 мг/кг, вводимыми внутрибрюшинно после формирования модели, ежедневно в течение 10 суток. Проводили регистрацию ЭКГ в трех стандартных (I II III) и трех усиленных однопольных отведениях (avR avL avF), используя электрокардиограф ЭК1Т-04 и цифровой запоминающий осциллограф АСК-3107 со скоростью записи 500 мм/с. Одновременно с регистрацией ЭКГ проводили запись малых механических сокращений сердечной мышцы в цифровом или графическом форматах (модификация метода Р.У. Хабриева, 2005). Для этого после торакотомии датчик малых сил (источник света и фотоприемник, соединенные упругой ширмочкой) с помощью жесткого крючка прикрепляли к верхушке сердца животного. Сигнал поступал на цифровой запоминающий осциллограф, соединенный с персональным компьютером (ПК). Исследовали содержание аспартатаминотрансферазы (АсАТ), калия, каталазы и малонового диальдегида (МДА) в плазме крови животных. Активность АсАТ определяли унифицированным методом по оптимизированному оптическому тесту. Содержание калия в плазме крови определяли ионоселективным способом. Активность каталазы в плазме крови животных определяли по методу Королюка М.О. Содержание МДА в плазме крови определяли по методу Конюховой С.Г. Оценивали макроскопическую картину и вычисляли относительную массу органов-мишеней (сердца, печени и легких) путем деления абсолютной массы органа на массу тела животного. Для гистологического исследования кусочки миокарда, ткани печени и легкого фиксировали в 10% 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 велись с помощью t-критерия Стьюдента при 5% уровне значимости.

Результаты исследования и их обсуждение

Активность АсАт у интактных животных составила 0,55 ± 0,11 ммоль/л, в контроле она достоверно увеличилась на 33% ($p_и < 0,05$). На фоне коррекции 3-оксипиридина сукцинатом активность АсАт достоверно возросла по сравнению с интактными животными на 38% ($p_и < 0,05$) и была близка по значению к контролю. При коррекции 3-оксипиридина адипинатом активность АсАт возросла по сравнению с интактными животными на 26% и снизилась по сравнению с контролем на 8% (рис. 1).

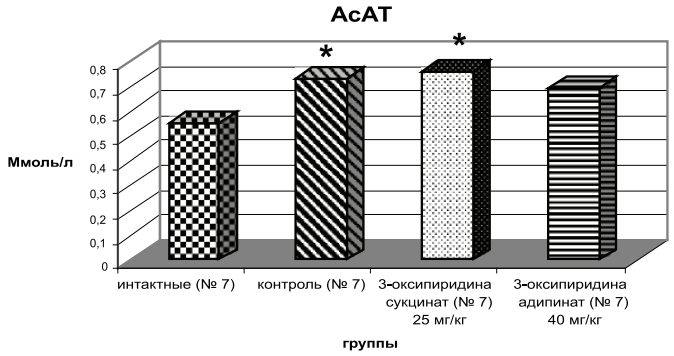

*Рис. 1. Динамика активности АСТ (ммоль/л) в плазме крови крыс при ХСН и на фоне коррекции исследуемыми соединениями. Примечание: * – достоверно к интактной группе (p < 0,05)*

Уровень МДА у интактных животных составил 2,86 ± 0,8 мкмоль/л. В контрольной группе он достоверно повысился на 159% ($p_и < 0,0005$). При коррекции 3-оксипиридина сукцинатом уровень МДА был достоверно выше интактных значений на 141% ($p_и < 0,005$) и ниже контроля на 7%. При использовании 3-оксипиридина адипината уровень МДА достоверно повысился по сравнению с интактными животными на 80% ($p_и < 0,05$) и снизился по сравнению с контролем на 33% (рис. 2).

Активность каталазы у интактных животных составила 0,413 ± 0,072 мкмоль/с/л. В контрольной серии она увеличилась на 7%. При использовании 3-оксипиридина сукцината она увеличилась по сравнению с интактными животными на 8% и была близка по значению к контролю. На фоне коррекции 3-оксипиридина адипинатом активность каталазы достоверно снизилась по отношению к интактному уровню на 17% ($p_и < 0,05$) и достоверно снизилась по отношению к контрою на 15% ($p_к < 0,05$) (рис. 2).

Уровень калия у интактных животных составил 5,06 ± 0,36 ммоль/л, к контрольной группе он достоверно возрос на 159% ($p_и < 0,0005$). При коррекции 3-оксипиридина сукцинатом он достоверно возрос по сравнению с интактными животными на 190% ($p_и < 0,0005$) и возрос по сравнению

с контролем на 12%. При использовании 3-оксипиридина адипината уровень калия достоверно возрос по сравнению с интактными животными на 72% ($p_и < 0,001$) и достоверно снизился по сравнению с контролем на 33% ($p_к < 0,01$) (рис. 3).

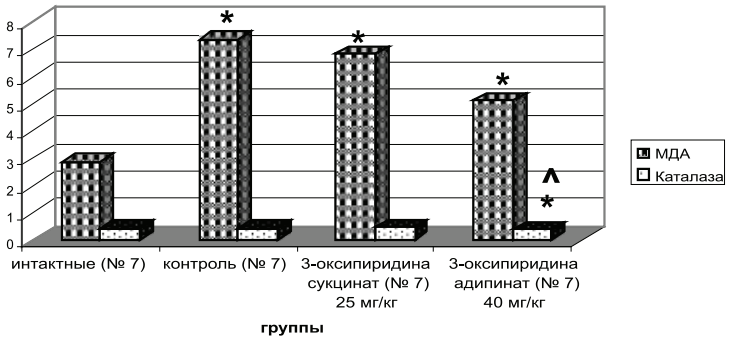

Рис. 2. Динамика уровня МДА (ммоль/л) и активности каталазы (мкмоль/с/л) в плазме крови крыс при ХСН и на фоне коррекции исследуемыми соединениями.
*Примечание. * – достоверно к интактной группе (p < 0,05), ^ – достоверно к контролю (p < 0,05)*

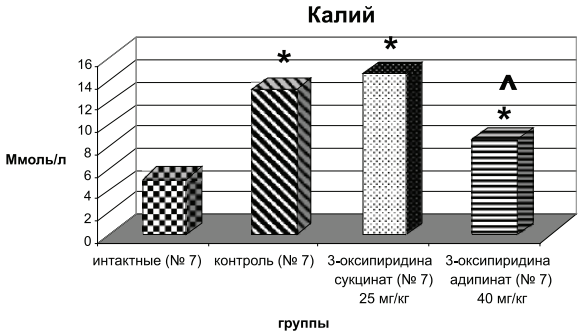

Рис. 3. Динамика уровня калия в плазме крови крыс при ХСН и на фоне коррекции исследуемыми соединениями.
*Примечание: * – достоверно к интактной группе (p < 0,05), ^ – достоверно к контролю (p < 0,05)*

Амплитуда сократимости миокарда у интактных животных составила 41,2 ± 12,3 мВ. В контроле она достоверно уменьшилась на 59,4% ($p_и < 0,05$). При использовании 3-оксипиридина сукцината амплитуда сократимости миокарда увеличилась по сравнению с интактной группой на 8,4% и достоверно возросла по сравнению с контролем на 82% ($p_к < 0,05$). При коррекции изменений 3-оксипиридина адипинатом амплитуда сердечных сокращений снизилась по сравнению с интактными животными на 34,9% ($p_и < 0,05$) и возросла по сравнению с контролем на 9,3% ($p_к < 0,05$).

На ЭКГ обращало на себя внимание отсутствие зубца *Q* во II стандартном отведении у интактных крыс на фоне применения 3-оксипиридина сукцината и 3-оксипиридина адипината, а в контроле выявлялся зубец *Q* длительностью от 3 до 5 мс и амплитудой от 0,2 до 1,5 мВ. Частота сердечных сокращений у интактных животных составила 377 уд./мин. ЧСС в контроле уменьшилась на 4,2% по сравнению с интактной группой. При коррекции 3-оксипиридина сукцинатом ЧСС увеличилась по сравнению с контролем на 4,2%, то есть была близка по значению к интактным животным. При коррекции 3-оксипиридина адипинатом ЧСС возросла по сравнению с интактными животными на 3 и на 8% по сравнению с контролем.

Относительная масса сердца у интактных животных составила 0,44 ± 0,014%. В контроле она достоверно возросла на 24% ($p_и < 0,05$). При коррекции 3-оксипиридина сукцинатом относительная масса сердца достоверно возросла по сравнению с интактной группой на 15% ($p_и < 0,05$) и снизилась по сравнению с контролем на 7%. При использовании 3-оксипиридина адипината относительная масса сердца достоверно увеличилась по сравнению с интактными животными на 2% ($p_и < 0,05$) и достоверно снизилась по сравнению с контролем на 16% ($p_к < 0,05$) (рис. 4).

Относительная масса легких у интактных животных составила 0,525 ± 0,205%.

В контроле она увеличилась на 108%. При коррекции 3-оксипиридина сукцинатом показатель возрос по сравнению с интактной группой на 41% и уменьшился по сравнению с контролем на 32%. На фоне коррекции 3-оксипиридина адипинатом относительная масса легких достоверно увеличилась по сравнению с интактной серией на 77% ($p_и < 0,05$) и уменьшилась по сравнению с контролем на 15% (см. рис. 4).

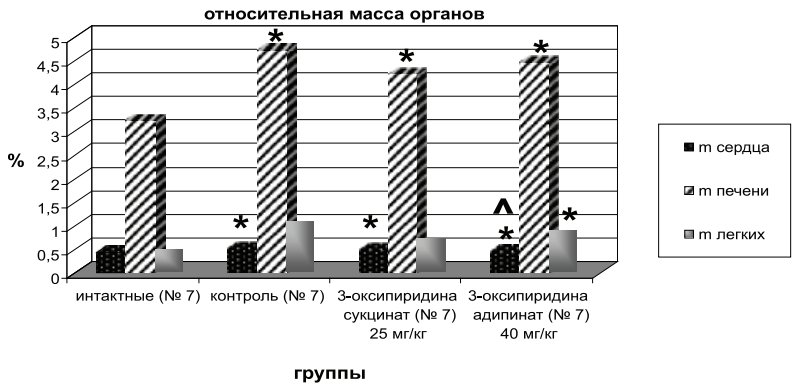

Рис. 4. Динамика относительной массы органов-мишеней у крыс при ХСН и на фоне коррекции исследуемыми соединениями.
*Примечание: * – достоверно к интактным (p < 0,05), ^ – достоверно к контролю (p < 0,05)*

Относительная масса печени в интактной группе составила 3,23 ± 0,247%. В контроле она достоверно увеличилась на 47% ($p_и < 0,01$). При использовании 3-оксипиридина сукцината она достоверно увеличилась по сравнению с интактной группой на 32% ($p_и < 0,001$) и уменьшилась по сравнению с контролем на 11%. При коррекции 3-оксипиридина адипинатом относительная масса печени достоверно увеличилась на 38% ($p_и < 0,05$) и уменьшилась по сравнению с контролем на 5% (см. рис. 4).

Макроскопически в контрольной серии обращала на себя внимание тусклая поверхность миокарда на разрезе. Микроскопически отмечалась выраженная деструкция волокон миокарда, фрагментация кардиомиоцитов с пикнозом ядер, перицеллюлярный отек. Наблюдалась выраженная диффузная и очаговая клеточная инфильтрация ткани, преимущественно фибробластная. В строме отмечался выраженный межуточный отек, дистония сосудов с их полнокровием, особенно в микроциркуляторном звене, мелкоочаговые кровоизлияния. На фоне введения 3-оксипиридина сукцината также отмечается деструкция волокон миокарда, но более активно идет замещение участков некроза соединительной тканью. Клеточная инфильтрация выраженная. Отек стромы выражен умеренно. Очаговые кровоизлияния не наблюдаются. На фоне применения 3-оксипиридина адипината структура кардиомиоцитов сохранена, отмечались участки кардиомиоцитов с зернистой дистрофией, участки гипертрофированных клеток миокарда. Клеточная инфильтрация выражена незначительно. Наблюдается умеренный перицеллюлярный отек. Кровоизлияний не отмечено.

Макроскопически печень крыс контрольной группы была бледно-коричневой окраски, с мутной поверхностью. Микроскопически отмечалась гидропическая дистрофия гепатоцитов, участки некроза печеночной ткани, расширение центральной вены с ее полнокровием, выраженным межуточным отеком ткани. На фоне применения 3-оксипиридина сукцината и 3-оксипиридина адипината дистрофия имела преимущественно зернистый характер, полнокровие сосудов не было выражено, отек ткани незначительный.

Макроскопически легкие крыс контрольной серии были увеличены в размерах, красноватой окраски, у некоторых с выраженным отделением пенистой мокроты на разрезе. Гистологически отмечался межуточный и альвеолярный отек, очаги дистелектазов, острой альвеолярной эмфиземы, единичные внутриальвеолярные кровоизлияния. При коррекции изменений 3-оксипиридина сукцинатом и 3-оксипиридина адипинатом воздушность легочной ткани приближалась к норме, явление отека не выражено, кровоизлияний нет.

Заключение

Таким образом, 3-оксипиридина адипинат в дозе 40мг/кг оказывает кардиопротекторное действие, что проявляется в снижении уровня калия, аспартатаминотрансферазы плазмы крови, снижении активности перекисного окисления липидов,

относительной массы сердца, нормализации морфологической картины миокарда. 3-оксипиридина сукцинат в дозе 25 мг/кг не корригировал данные процессы. Несмотря на это, 3-оксипиридина адипинат 40 мг/кг не оказывал значимого положительного инотропного эффекта и недостаточно уменьшал застойные явления по большому и малому кругам кровообращения. Выраженный положительный инотропный эффект 3-оксипиридина сукцината связан с нейромедиаторным (катехоламиномимитическим) действием сукцината – срочным механизмом защиты организма от кислородной недостаточности [7]. Возможно, с данным эффектом и связана меньшая выраженность застойных явлений в легких и печени при использовании 3-оксипиридина сукцината. Следовательно, для коррекции декомпенсации хронической сердечной недостаточности целесообразно использовать 3-оксипиридина сукцинат 25 мг/кг, а для дальнейшего долгосрочного кардиопротекторного эффекта – 3-оксипиридина адипинат 40 мг/кг.

Список литературы

1. Сидоренко Г.И., Комиссарова С.М., Золотухина С.Ф. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении больных с сердечной недостаточностью / Г.И. Сидоренко, С.М. Комиссарова, С.Ф. Золотухина // Кардиология. – 2011. – № 6. – С. 44–48.

2. Dzau V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // Am Heart J. – 1991. –121(4Pt1). – P. 1244–1263.

3. Соловьева Э.Ю. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга / Э.Ю. Соловьева, О.П. Миронова, О.А. Баранова // Неврология и психиатрия. – 2008. – № 6. – С. 245–260.

4. Казанцев Д.Н. Влияние мексикора на агрегацию тромбоцитов, вязкость крови, гемодинамику и клиническое течение ишемической болезни сердца // Клиническая медицина. – 2006. – т. 84. – № 10. – С. 59–62.

5. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. – М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАМН, 1995. – 272 с.

6. Зайцев В.Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В.Г. Зайцев, О.В. Островский, В.И. Закревский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – т. 66. – № 4. – С. 66–70.

7. Лукьянова Л.Д. Перспективы энерготропной терапии митохондриальных дисфункций при патологиях, включающих гипоксическую компоненту // Медико-социальные аспекты здравоохранения и современной фармакологии. – Ч. 1. – М., 2008. – С. 84–105.

References

1. Sidorenco G.I., Komissarova S.M., Zolotukhina S.F. *Cardiology*, 2011. no 6, pp. 44–48.

2. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121(4Pt1): 1244–1263.

3. Solov'eva E.Y, Mironova O.P., Baranova O.A. *Neurology and Psychiatry*, 2008. no 6, pp. 245–260.

4. Kazantsev D.N. *Clinical medicine*, 2006. vol. 84. no 10, pp. 59–62.

5. Dumayev K.M., Voronina T.A., Smirnov L.D. *Institute of Medical Sciences Biomedical Physics*, 1995. pp. 272.

6. Zajcev V.G., Ostrovskij O.V., Zakrevskij V.I. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 2003. vol. 66. no 4, pp. 66–70.

7. Loukianova L.D. *Medical and health care and social apekty modern pharmacology*, Part 1 Moscow 2008, pp. 84–105.

Рецензенты:

Сипров А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой организации здравоохранения, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Столярова В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 04.02.2013.