

УДК 615216.2:57.089.5.005

О.І. Залюбовська, М.Є. Березнякова, Г.П. Фоміна, Л.В. Карабут

Національний фармацевтичний університет

ВПЛИВ ТІАЗОЛІЛАМІДЕТАНУ НА ЕЛЕКТРИЧНУ СТАБІЛЬНІСТЬ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА У ЩУРІВ

У експерименті показано, що тiazоліламідетан є активатором стрес-лімітуючої ГАМКергічної системи, запобігає падінню серцевих фібриляцій в умовах експериментального інфаркту міокарда і обмежує розвиток екстрасистолії при стимуляції блукаючого нерва, що виникає вчасно.

Ключові слова: тiazоліламідетан; серцева фібриляція; інфаркт міокарда

ВСТУП

Незважаючи на досягнення сучасної інтенсивної терапії, лікування гострого інфаркту міокарда (ІМ) продовжує залишатися актуальною проблемою кардіології. Нині особливий інтерес викликають методи метаболічної корекції станів, обумовлених процесами ішемії, реперфузії, порушенням ритму серця [3]. Використовуючи принцип наслідування живого організму, можна відтворити захисний ефект адаптації, використовуючи лікарські речовини, що є природними метаболітами. Так, тiazоліламідетан, який є похідним бурштинової кислоти, продемонстрував виражений профілактичний антиаритмічний ефект при гострій ішемії і реперфузії міокарда в експерименті на щурах.

Метою цього дослідження є продовження вивчення можливого застосування тiazоліламідетану для попередження порушень електричної стабільності серця в умовах гострого інфаркту міокарда (ІМ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проводили на щурах-самцях лінії Вістар масою 180-200 г. Тварини були розділені на 4 групи. 1-у групу (контроль) склали іктактні тварини, 2-у – тварини з експериментальним ІМ, 3-ю – тварини, які отримують НВ, 4-у – тварини, захищені НВ, яким створювали ІМ. ІМ відтворювали за методом [6] шляхом перев'язки лівої коронарної артерії. Тварин брали на дослід через 2 доби після коронарооклюзії. Тiazоліламідетан вводили перорально в дозі 57,8 мк/кг двічі: за 1 год до відтворення ІМ і за 1 год до гострого

досліді [4]. Електричну стабільність серця вивчали в гострих дослідах під нембуталовим наркозом у 2 етапи. На першому етапі оцінювали реакцію серця на подразнення периферичного кінця правого блукаючого нерва [6,8]. Стимуляцію блукаючого нерва проводили за допомогою електростимулятора ЕСЛ-2. Спочатку визначали порогову величину стимула, критерієм якої служило зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) не менше, ніж на 30%. Потім послідовно з інтервалом 5 хв оцінювали відповідь серця на подразнення зусиллям, рівним 1, 2, 3 і 4 пороговим значенням (ПЗ). При цьому безперервно реєстрували ЕКГ за допомогою «Мінгографа-34» (фірма «Siemens Elema», Швеція). Оцінювали ступінь брадикардій і кількість екстрасистол, що виникають при стимуляції блукаючого нерва. Ступінь брадикардій розраховували у відсотках по відношенню до початкової ЧСС. На другому етапі експериментів визначали електричний поріг фібриляції шлуночків (ПФШ). Для цього інтраміокардіально в стінку правого шлуночка вводили коаксіальний електрод, через який серце подразнювали поодинокими передчасними прямокутними імпульсами анодного струму за допомогою стимулятора SEN-3201 (фірма «Nihon Kohden», Японія).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 показана зміна ЧСС при стимуляції блукаючого нерва силою 1, 2, 3 і 4 ПЗ. Подразнення блукаючого нерва супроводжувалося добре відомим негативним хронотропним ефектом і приводило до зменшення ЧСС у тварин всіх груп. Важливо також відзначити, що негативний хронотропний ефект стимуляції посилював-

© О.І. Залюбовська, М.Є. Березнякова, Г.П. Фоміна,
Л.В. Карабут, 2010

Таблиця 1

ВПЛИВ НА НЕГАТИВНИЙ ХРОНОТРОПНИЙ ЕФЕКТ І ЕКТОПІЧНУ АКТИВНІСТЬ СЕРЦЯ ПРИ СТИМУЛЯЦІЇ БЛУКАЮЧОГО НЕРВА (M±m)

Група тварин	Початкова ЧСС, на хв	Порогове напруження струму, В	Зміна ЧСС, %				Сумарна кількість екстрасистол
			1 ПЗ	2 ПЗ	3 ПЗ	4 ПЗ	
1-а (8)	400±19	0,27±0,06	40,0±6,4	50,6±8,7	54,4±7,3	49,2±5,3	0
2-а (8)	438±18	0,30±0,05	52,3±7,8	68,0±5,2	70,6±4,9	66,5±4,3*	103
3-я (8)	412±17	0,31±0,02	41,3±5,6	50,8±4,6	56,4±6,3	48,5±5,3	0
4-а (8)	422±13	0,30±0,03	50,9±6,3	57,0±5,3	61,6±3,8	58,948,5±4,8	2

Примітка. * – $p < 0,01$ в порівнянні з показником в 1-й групі; () – число тварин.

Таблиця 2

ОБМЕЖЕННЯ ЗНИЖЕННЯ ПФЖ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІМ ЗА ДОПОМОГОЮ ТІАЗОЛІЛАМІДЕТАНУ (M±m)

Група тварин	ЧСС, на хв	TR _S , мс	ПФШ, мА
1-а (8)	400±19	24,7±1,9	6,40±0,37
2-а (8)	438±18	28,9±5,1	2,60±0,51*
3-я (8)	412±13	20,7±1,0	6,80±0,42
4-а (8)	422±17	27,4±3,9	5,50±0,71**

Примітка. * – вірогідні ($p < 0,001$) розбіжності показників в 1-й та 2-й групах; ** – в 4-й та 2-й групах; () – число тварин.

ся зі збільшенням сили подразнення блукаючого нерва і досягав максимальних відмінностей при стимуляції силою 3 ПЗ. При порівнянні негативного хронотропного ефекту блукаючого нерва у тварин з ІМ і контрольних щурів видно, що при ІМ зменшення ЧСС достовірно більше. Так, при подразненні блукаючого нерва силою 4 ПЗ ступінь брадикардій склав 66,5% тварин з ІМ в порівнянні з 49,2% у контрольній групі. Ці дані узгоджуються з відомими уявленнями про те, що при ІМ спостерігається різке зменшення кількості катехоламінів у серцевих адренергічних сплетіннях [3]. У результаті серце стає більш чутливим до вагусних впливів. Такий механізм може лежати в основі розвитку синдрому слабкості синусного вузла в ранні терміни ІМ, який, як відомо, супроводжується тяжкими аритміями, толерантними до медикаментозної терапії [1]. Дійсно, з табл. 1 видно, що стимуляція блукаючого нерва привела у тварин з ІМ до появи одиничних і численних екстрасистол, сумарна кількість яких склала 103 на групу.

З табл. 1 видно, що тіазоліламідетан не викликав достовірної зміни ЧСС у тварин контрольної групи і, що дуже важливо, не призвів до додаткового сповільнення серцевого ритму у щурів із ІМ. У той же час попереднє введення тіазоліламідетану призвело до різкого зниження ектопічної активності у тварин із ІМ, зменшивши кількість екстрасистол більше, ніж у 20 разів. Таким чином, попереднє введення тіазоліламідетану давало виражений антиаритмічний ефект при експериментальному ІМ. Важливо відзначити, що цей ефект у тварин із ІМ супроводжувався підвищенням стійкості серця до негативного хронотропного ефекту стимуляції блукаючого нерва.

У табл. 2 представлені результати вимірювання порогу фібриляції серця. Показано, що при ІМ ПФШ знижується більше, ніж у 2 рази ($p < 0,01$). Попереднє введення тіазоліламідетану істотно обмежило це зниження порогу, збільшуючи його в 2 рази в порівнянні з показником у незахищен-

них тварин ($p < 0,01$). Слід також відзначити, що при ІМ була тенденція до збільшення інтервалу TR_S, проте його зміни були статистично недостовірні.

У цілому результати дослідів показують, що тіазоліламідетан дає виражений антиаритмічний ефект при експериментальному ІМ. Цей ефект реалізується на тлі пригніченого автоматизму синусного вузла.

В експериментах, проведених нами раніше [1, 2], було показано, що тіазоліламідетан надає антиаритмічну дію при гострій ішемії міокарда. При цьому з великою часткою вірогідності цей ефект препарату був пов'язаний з активацією ГАМКергічної системи в центральній нервовій системі, внаслідок чого інгібувалася центральна ланка аритмогенезу. Нами було також показано, що тіазоліламідетан надає пряму кардіотропну антиаритмічну дію при гострій локальній ішемії ізольованих сердець щурів [5]. Аналізуючи на цій основі антиаритмічний ефект тіазоліламідетану при ІМ, можна припустити, що в його реалізації бере участь як мінімум 3 механізми: активація ГАМКергічної системи в центральній нервовій системі, що призводить до пригнічення активності нейронів, які регулюють діяльність серця, і блокади центральної ланки в патогенезі аритмій [5]; активація синтезу ГАМК у серці, внаслідок чого блокується викид норадреналіну

з серцевих нервових закінчень [6]; пряма кардіотропна антиаритмічна дія тіазоліламідетану.

Важливо також відзначити, що механізми розвитку аритмій на тлі придушення автоматизму синусного вузла, викликаного стимуляцією блукаючого нерва, і при клінічному синдромі слабкості синусного вузла багато в чому схожі. Відомо, що багато антиаритмічних препаратів пригнічують проведення як у провідній системі, так і в скорочувальному міокарді, що утрудняє їх застосування при слабкості синусного вузла.

ВИСНОВКИ

У досліджах було показано, що тіазоліламідетан ефективно попереджує аритмії при вагусній брадикардії і підвищує стійкість міокарда тварин з ІМ до дії блукаючого нерва.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Литвицкий П.Ф. Реперфузия, реоксигенация, гипероксия миокарда / П.Ф.Литвицкий, Е.А. Демуров. – К., 1993. – С. 132-140.
2. Литвицкий П.Ф. Патогенные и адаптативные изменения в сердце при его регионарной ишемии с последующим возобновлением коронарного кровотока / П.Ф. Литвицкий // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2002. – №3. – С. 2-11.
3. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции. Форум «Ишемическая болезнь сердца». – М., 2008. – №2. – С. 2-4.
4. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.
5. Храпак В.В. Нормовані величини основних структурних елементів ЕКГ статевозрілих щурів-самців. // У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. чл. кор. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 271-283.
6. Fuder H.I. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1985. – Vol. 7, suppl. 5. – P. 2-7.
7. Jennings R.B., Reimer K.L. Lethal myocardial ischemic injury // Am. J. Pathol. – 1981. – Vol. 102. – P. 241-255.
8. Selye H., Bagesz E., Grasse S., Nandell P. // Angiol. – 1969. – Vol. 101. – P. 220-229.

УДК 615216.2:57.089.5.005

О.И. Залюбовская, М.Е. Березнякова, Г.П. Фомина, Л.В. Карabut

**ВЛИЯНИЕ ТИАЗОЛИЛАМИДЕТАНА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ
СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА У КРЫС**

В эксперименте показано, что тиазолиламидетан является активатором стресс-лимитирующей ГАМКергической системы, предотвращает падение сердечных фибрилляций в условиях экспериментального инфаркта миокарда и ограничивает развитие экстрасистолии, возникающей во время стимуляции блуждающего нерва.

Ключевые слова: тиазолиламидетан; сердечная фибрилляция; инфаркт миокарда

UDC 615216.2:57.089.5.005

O.I. Zalyubovska, M.E. Bereznyakova, G.P. Fomina, L.V. Karabut

**INFLUENCE OF TIAZOLILAMIDETAN ON ELECTRIC STABILITY OF HEART
AT EXPERIMENTAL HEART ATTACK OF MYOCARDIUM FOR RATS**

It was shown in experiments on rats that tiazolilamidaetanum, an activator of the stress limiting GABAergic system, prevents drop of cardiac fibrillation electric threshold in experimental myocardial infarction and restricts the development of extra-systole occurring in stimulation of the vagus nerve in rats with myocardial infarction. The possible mechanism of this effect is discussed.

Key words: tiazolilamidetan; cardiac fibrillation; heart attack of myocardium

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельнікова, 12.

Кафедра клінічної лабораторної діагностики

НФаУ.

Тел: (057) 706-30-66

Надійшла до редакції: 19.09.10