МОЖЛИВОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВІДТВОРЕННЯ ТОКСИЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ КОМБІНАЦІЄЮ ІНГІБІТОРА МОНОАМІНООКСИДАЗИ — ФУРАЗОЛІДОНУ ТА ЕТАНОЛУ

А.М.Семенов

Національна фармацевтична академія України

Ключові слова: кардіоміопатія; запалення; фуразолідон; етанол; N-ацетилглюкозамін

Наведені результати вивчення впливу комбінації інгібітора моноамінооксидази — фуразолідону та етанолу — на електрофізіологічні та біохімічні показники лабораторних тварин. Доведено, що при дії комбінації вказаних речовин на міокард щурів розвивається токсична кардіоміопатія, що підтверджується характерними змінами біохімічних показників (МДА, АсАТ, N-ацетилглюкозаміну) та порушенням електрофізіології серцевого м'яза лабораторних тварин. Одержані дані щодо наявності запальних змін у міокарді щурів при алкогольній кардіоміопатії. На основі результатів проведених досліджень можна рекомендувати описану модель токсичної кардіоміопатії для доклінічного вивчення потенційних кардіопротекторних засобів. Описаний варіант експериментальної патології міокарда може бути легко і достовірно відтворений, що дозволяє повною мірою відтворити патологічні порушення функції міокарда, адекватні таким же у людини.

Вибір варіанту патологічного стану міокарда в експерименті зумовлений насамперед метою дослідження, яке проводиться, та завданнями, які вирішуються в процесі досягнення цієї мети. Експериментатори при моделюванні токсичної кардіоміопатії часто зупиняють свій вибір на алкогольному ураженні міокарда, повноправно вважаючи її розвиток наслідком токсичної дії етанолу. Разом з тим, експериментально доведено, що виражені порушення обміну в серцевому м'язі та його скорочувальної функції настають не на висоті інтоксикації, а в період синдрому відміни [8]. Активація симпатико-адреналової системи, що спостерігається при цьому [2, 11], дозволяє розглядати катехоламіни як один з основних патогенетичних факторів порушення серцевої діяльності. З метою підвищення відтворення даного патологічного стану та одержання більш верифікованих даних нами була здійснена спроба посилення дії етанолу на міокард за допомогою інгібітора моноамінооксидази (МАО) — фуразолідону, який підвищує чутливість міокарда (сенсибілізує його) до симпатико-адреналових впливів та дії екзогенних катехоламінів [4].

У зв'язку з широкою розповсюдженістю аміноцукрів, зокрема глюкозаміну, в біологічних системах [6, 3] певний інтерес становить оцінка тяжкості токсичного ураження міокарда комбінаційним введенням фуразолідону та етанолу за допомогою методу визначення ендогенного N-ацетилглюкозаміну (N-АцГА) [5].

Таким чином, метою даного дослідження була експериментальна розробка моделі токсичної кардіопатії, яка екстраполюється на відповідні патологічні стани людини. Для досягнення поставленої мети потрібно було вирішити наступні завдання: 1) оцінити ступінь функціональних порушень міокарда лабораторних тварин за даними електрокардіографії; 2) визначити вираженість запального компоненту в розвитку алкогольно-фуразолідонової кардіоміопатії; 3) оцінити вираженість біохімічних порушень у експериментальних тварин під впливом комбінації етилового алкоголю та фуразолідону.

Матеріали та методи

Дослідження було проведене на 43 щурах-самцях лінії Вістар масою 160-180 г. Тварин утримували на збалансованому за основними компонентами (білками, жирами, вуглеводами, вітамінами, мінеральними солями) напіврідкому кормі. Досліди проводили паралельно на щурах двох груп: 1-а група — інтактні (здорові) тварини; 2-а група — тварини, які отримували фуразолідон і етанол. Етиловий алкоголь вводили внутрішньошлунково у вигляді 25% водного розчину в дозі 0,8 г/кг маси тіла тварини з інтервалом у 12 годин протягом 4-х діб [1]. За годину до першого введення етанолу тваринам внутрішньошлунково вводили фуразолідон з розрахунку 200 мг/кг маси тіла. Тварини контрольної групи внутрішньошлунково в адекватних дозах і в тих же часових проміжках одержували воду. На 4-ту добу через 12 годин після останнього введення етанолу тварин забива-

А.М.Семенов — асистент кафедри клінічної фармації Національної фармацевтичної академії України (м. Харків)

Таблиця 1

Показники ЕКГ та вагового коефіцієнта серця щурів з алкогольно-фуразолідоновою кардіоміопатією (n=43)

Умови досліду	Показники ЕКГ, Δ до вихідних ланих			ВКС, %
	R, m·V	ЧСС, уд./хв.	Підйом ST над ізолінією, мм	
Інтактні тварини	-	-	-	0,36±0,016
Алкогольно-фуразолідонова кардіоміопатія	-0,18±0,003 p<0,001	+45,9±5,1 p<0,001	2,1±0,17 p<0,001	0,45±0,01 p<0,001

Примітка: p — достовірність відмінностей стосовно інтактних тварин.

Таблиця 2

Біохімічні показники крові шурів з алкогольно-фуразолідоновою кардіоміопатією (n=43)

Умови досліду	Вивчаємі показники			
	АсАТ, ммоль/л·год.	МДА, мг/г тканини	ендогенний N-ацетилглюкозамін	
			сироватка крові, ммоль/л	тканина міокарда, мг/г тканини
Інтактні тварини	0,85±0,23	101,2±8,1	5,29±0,54	0,145±0,011
Алкогольно-фуразолідонова кардіоміопатія	1,96±0,11 p<0,001	215,4±11,2 p<0,001	6,73±0,55 p>0,05	0,009±0,001 p<0,001

Примітка: p — достовірність відмінностей стосовно інтактних тварин.

ли декапітацією. В ролі контролю служили інтактні шури. ЕКГ дослідних та контрольних тварин реєстрували на електрокардіографі ЕК 1Т-3М у другому стандартному відведенні. Масу серця визначали зважуванням на торсійних терезах, розраховували ваговий коефіцієнт серця (ВКС) як відношення маси міокарда на 100 г ваги тварини. Маркерний фермент кардіоміолізу — аспартатамінотрансферазу (АсАТ) — визначали динітрофенілгідрозиновим методом [7]. Активність перекисних процесів оцінювали за рівнем кінцевого продукту в ланцюгу ініціації ПОЛ мембран (МДА) [10], а рівень ендогенного N-ацетилглюкозаміну, який є структурним компонентом клітинних мембран кардіоміоцитів [10], — за методом Рондля та Моргана в нашій модифікації [5].

Результати та їх обговорення

Нами був проведений порівняльний аналіз біохімічних та електрофізіологічних показників контрольних і експериментальних тварин, у результаті якого було встановлено, що ступінь зміни вивчаємих показників тварин експериментальної групи адекватний наведеним у літературі даним [9]. Результати дослідження наведені в табл. 1 та 2.

При сумісній дії етанолу та фуразолідону спостерігаються електрофізіологічні порушення діяльності серцевого м'язу контрольної (не лікованої) групи шурів, які проявляються у вираженому достовірному зниженні амплітуди зубця R, збільшенні ЧСС, підйомі сегменту ST над ізолінією (табл. 1). Таким чином, можна зазначити зниження скорочувальної здатності міокарда, явища гіпоксії та ішемії ураженого міокарда. В цій групі тварин, на відміну від контрольних тварин, достовірно на 25,1% збільшувався ваговий коефіцієнт серця (ВКС), що, очевидно, є відображенням ексудативних процесів у міокарді, які відбуваються при АКМП. Паралельно з вищезазначеними порушеннями в сироватці крові спостерігалось достовірне зростання рівнів: маркера альтерації серцевого м'язу АсАТ у 2,3 рази. Про активацію ПОЛ свідчить рівень МДА в без'ядерному гомогенаті міокарда лівого шлуночка щурів даної групи, який зріс у 2,1 рази (табл. 2). Рівень ендогенного N-ацетилглюкозаміну в сироватці крові значно підвищувався (це явище, однак, мало недостовірний характер), а в ураженому міокарді рівень даного аміноцукру зменшувався в 16 разів. Аналіз результатів дослідження контрольної групи тварин свідчить про те, що тенденцію до зниження рівня ендогенного N-ацетилглюкозаміну в сироватці крові, що спостерігається, можна пояснити або компенсаторними явищами (збільшенням синтезу і транспорту N-АцГА з печінки), або вимиванням ендогенного N-ацетилглюкозаміну з ураженого міокарда.

ВИСНОВКИ

Таким чином, можна зазначити, що в результаті послідовної сумісної дії фуразолідону та етилового алкоголю на серцевий м'яз розвивається типове нейрогенне ураження міокарда, яке характеризується зміною функціональної активності серця з вираженими проявами альтеративного запалення. Роль процесів пероксидації, як складової патогенезу алкогольно-фуразолідонової кардіоміопатії,

і наявність функціональних змін міокарда дозволяють вважати перспективним використання описаної моделі алкогольно-фуразолідонової кардіоміопатії в експерименті для вивчення потенційних кардіопротективних засобів, зокрема сполук з антиоксидантною та антиальтеративною активністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдрашидов А.Х., Листвина В.П., Нужный В.П., Успенский Е.А. //Фармакол. и токсикол. — 1983. — №6. — С. 94-98.

2. Анохина И.П., Коган Б.М. Итоги науки и техники. Сер. Токсикология. — М., 1984. — Т. 13. — С. 151-178.

3. Гликопротеины / Под ред. А.Готтшалка. — М.: Мир, 1969. — С. 214-217.

4. Дроговоз С.М., Зупанець І.А., Семенов А.М., Сальникова С.І. Кардіопротективні властивості глюкозаміну та механізм його дії при нейрогенних ураженнях міокарда. Зб. наук. пр. — Х., 1991. — С. 22-26.

5. Зупанец И.А., Дроговоз С.М., Марван Мансур и др. Метод определения N-ацетилглюкозамина в биологическом материале. Информ. письмо. — Х.: РПК "Фармация", 1996. — Вып. 3. — 4 с.

6. Зупанец И.А., Дроговоз С.М., Яковлева Л.В. и др. //Физиол. журн. АН УССР. — 1990. — Т. 36, №2. — С. 115-120.

7. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — Мн.: Беларусь, 1982. — С. 111-115, 168.

8. Нужный В.П., Тезиков Е.Б., Савицкая Е.В., Угрюмов А.И. //Бюл. экспер. биол. — 1986. — Т. 101, №5. — С. 575-578.

9. Резников К.М., Леонова А.Н., Китаева Р.И. и др. //Бюл. экспер. биол. и мед. — 1985. — №5. — С. 532-534.

10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Совр. методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 44-46.

11. Pohoresky L.A. //Fed. Proc. — 1982. — Vol. 41, №8. — P. 2452-2455.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 45-00-86.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 21.10.1999 р.