

ДОСЛІДЖЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕЛГАЦИНУ НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА У СОБАК

Л.В.Яковлєва, Т.С.Сахарова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: ішемія; кардіотропні властивості; елгацин; кардіопротекторна активність; рослинні елаготаніни

На моделі експериментальної ішемії міокарда у собак досліджені кардіотропні властивості елгацину — оригінального кардіопротекторного засобу метаболічної дії, створеного на основі рослинних елаготанінів. Встановлено, що профілактичне застосування елгацину сприяє зменшенню проявів ішемічного ураження міокарда, що віддзеркалюється позитивним впливом на окремі гемодинамічні та електрокардіографічні показники. На тлі елгацину відзначалась певна тенденція до відновлення об'ємної швидкості коронарного кровотоку, ритму і частоти серцевих скорочень, зменшення шлуночкової екстрасистолії порівняно із нелікованими тваринами. На підставі отриманих результатів зроблено висновок, що кардіопротекторна активність елгацину реалізується через помірно виражені антиаритмічні властивості та антиангінальну дію. На механізмі кардіопротекторної активності препарату базується здатність елаготанінів до нормалізації зрушень окисного метаболізму в ішемізованому міокарді, яка опосередковується наявними антиоксидантними властивостями.

Відомо, що гіпоксія є провідною і вирішальною ланкою патогенезу різноманітних кардіопатологій. На основі розвитку гіпоксії базуються щонайменше два фактори — порушення постачання клітин міокарда киснем і порушення окисного метаболізму, що віддзеркалюється втратою здатності клітин до утилізації кисню і деформацією нормального перебігу окисних реакцій у системі енергоутворення [2]. Внаслідок цього під час гіпоксії суттєво зростає генерація активованих кисневих метabolітів (АФК) — O_2^- , H_2O_2 , OH^- , $HOCl$, RO_2 , NO^- , $ONOO^-$ тощо, які вважаються пусковими факторами процесу аномального вільнорадикального окиснення, у тому числі перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [6, 9, 10]. Цитотоксична дія АФК і продуктів ПОЛ позначається лабілізацією мембрани, зниженням активності мембраносполуччих фер-

ментів, зокрема, Ca^{2+} -АТФази і Na^+-K^+ -АТФази, підвищеннем проникності мембрани для іонів кальцію, гальмуванням синтезу простацикліну і ендотеліального фактора релаксації, активацією синтезу тромбоксану, лейкотрієнів та інших прозапальних факторів. Згадані зміни спричиняють посилення тромбоутворення, вазоконстриццію коронарних судин, утворення осередків некрозу у міокарді та врешті-решт — порушення життєво важливої скорочувальної функції серця [2, 10]. Одним із дійових заходів для послаблення патологічних наслідків ішемії і гіпоксії міокарда є застосування засобів метаболічної терапії, які справляють гальмівний вплив на перебіг неконтрольованого ВРО, так званих антиоксидантів [10, 11]. Зазначене стало обґрунтуванням розробки у ЦНДЛ НФаУ оригінального кардіопротекторного засобу елгацину, створеного на основі елаготанінів із суплідь вільхи сірої та клейкої. Метою даної роботи стало дослідження кардіопротекторних властивостей елгацину в умовах ішемічного ураження міокарда.

Матеріали та методи

Модель ішемічного ураження міокарда опрацьована на собаках і відтворювалась шляхом лігування лівої нисхідної коронарної артерії в нижній її третині [1, 3]. Для дослідів були сформовані 2 групи собак: тваринам першої групи (контрольна патологія, $n=4$) після наркотизації та хірургічного втручання проводили лігування коронарної артерії, реєстрували вихідні дані та спостерігали за розвитком ішемії міокарда протягом 4 годин; собаки дослідної групи ($n=4$) попередньо до операції у профілактичному режимі отримували протягом 5 діб елгацин. В обох групах собак наявність ішемічного ураження міокарда визначали візуально та за фізіологічними показниками. Реєстрували об'ємну швидкість кровотоку у коронарній артерії (КК, $ml/xv/100\text{ g}$)

Л.В.Яковлєва — доктор фарм. наук, професор, завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця

Вплив елгацину на стан скорочувальної функції міокарда та коронарний кровотік у собак з експериментальною ішемією міокарда (n=3)

Показник	Термін спостереження, хв						
	0	30	60	90	120	180	240
Контрольна патологія							
АТ сист., мм рт. ст.	132,5±7,9	100,8±7,8*	100,9±6,5*	107,0±5,7*	95,0±6,7*	97,5±5,1*	90,5±5,9*
АТ діаст., мм рт. ст.	122,6±5,6	95,0±4,1	90,0±4,9*	95,0±4,7*	87,0±5,1*	85,0±4,6*	80,8±4,9*
CAT, мм рт. ст.	127,6±6,1	97,0±6,2*	95,5±5,6*	101,0±4,9*	91,5±4,9*	91,3±5,6*	85,65±5,1*
ЛШТ, мм рт. ст.	120,3±4,7	120,0±4,7	115,5±5,1	100,2±4,9*	100,5±4,9*	90,5±4,7*	90,0±4,7*
dp/dt max, мм рт. ст./с	1500±40,3	1500±45,8	1350±46,9	1180±50,9*	980±67,1*	1000±49,0*	1250±40,1*
dp/dt min, мм рт. ст./с	1250±40,1	1250±40,1	1200±48,8	1100±46,9	850±40,1*	800±45,1*	880±49,7*
КК, мл/хв/100 г	66,9±2,6	60,0±3,5	50,4±2,5*	50,5±3,0*	43,8±2,7*	41,0±2,8*	40,0±2,5*
ЧСС, уд./хв	150,0±2,7	150,0±2,7	135,6±3,6*	115,0±2,8*	115,0±2,8*	120,0±3,1*	110,5±2,9*
Патологія + елгацин							
АТ сист., мм рт. ст.	102,5±5,7	93,4±4,0	93,3±3,8	88,75±6,0	80,0±5,8*	80,2±5,6*	80,5±5,2*
АТ діаст., мм рт. ст.	85,2±4,5	75,0±7,3	70,5±7,3	74,2±5,6	65,3±7,8	63,5±6,9*	60,0±7,1*
CAT, мм рт. ст.	93,8±4,8	84,5±5,8	81,7±9,2	81,5±5,7	73,2±4,2*	71,3±4,3*	70,3±5,1*
ЛШТ, мм рт. ст.	118,5±8,7	98,3±5,5	95,0±7,4	87,0±5,3	80,4±7,5*	78,6±6,1*	72,3±9,6*
dp/dt max, мм рт. ст./с	1608±81,7	1425,5±95,0	1250±78,3*	1284±62,0*	1306±68,0	1393±68,4	1337±86,0
dp/dt min, мм рт. ст./с.	1448±85,4	1173±92,3	1250±60,7	1218±61,5	1110±61,4*	1045±71,3*	900±98,9*
ЧСС, уд./хв	150,8±2,9	153,3±5,1	141,0±4,4	139,0±6,5	125,0±5,2*	125,2±6,5*	125,0±7,5*
КК, мл/хв/100 г	68,5±2,6	59,8±3,1	57,1±4,4	52,1±4,1*	55,0±4,7	53,9±5,4**	51,9±4,7**

Примітки:

- 1) * — відхилення достовірне відносно вихідних значень у тварин однієї групи ($p \leq 0,05$);
- 2) ** — відхилення достовірне відносно контрольної патології у відповідні проміжки часу ($p \leq 0,05$);
- 3) n — кількість тварин, обстежених за наведеними показниками.

з використанням електромагнітного флуометра MF-27-1 (Японія); електроманометричним методом визначали тиск крові у порожнині лівого шлуночка серця (ЛШТ, мм рт. ст.) та системний артеріальний тиск крові (CAT, мм рт. ст.); шляхом автоматичної диференціації кривої тиску крові у порожнині лівого шлуночка серця реєстрували швидкість скорочення та розслаблення серцевого м'яза (dp/dt_{max} , dp/dt_{min} , мм рт. ст./с, відповідно) [1, 3, 4]. Зазначені показники реєструвалися синхронно в динаміці за допомогою багатофункціональної фізіологічної системи поліграф RM-6000 (Nichon Kohden, Японія).

Результати та їх обговорення

За результатами візуального обстеження у всіх тварин з групи

контрольної патології, яким було накладено лігатуру на ліву нижньодільницю коронарну артерію, спостерігалося повнокрів'я в зоні лігатури, свіжі крововиливи, а дільниця лівого шлуночка серця нижче лігатури була синявою, деякі м'язові волокна не скорочувалися, верхівка серця піднімалася догори. З боку фізіологічних показників серцевої діяльності відзначалось прогресуюче з часом зменшення об'ємної швидкості коронарного кровотоку (КК) (табл.), що співпадає з даними літератури про динаміку розвитку ішемічного процесу у міокарді [2, 4]. Як свідчать дані табл., у нелікованих тварин спостерігалося зниження артеріального тиску крові (системного, діастолічного, середнього), значно знижувався тиск крові у порожнині лівого шлуночка серця, подовжувався час акти-

вації скорочення міокарда при зменшенні швидкості скорочення та розслаблення серцевого м'яза.

При ЕКГ-обстеженні на електрокардіограмах собак з групи контрольної патології з'являлись шлуночкові екстрасистоли, реєструвалося зміщення сегменту ST від ізолінії, інверсія та збільшення амплітуди зубця T, зменшення волтажу зубця R. Дані ЕКГ узгоджуються з динамікою змін прямих гемодинамічних показників, визначених у дослідах на тваринах цієї групи, які віддзеркалюють прогресивне зниження об'ємної швидкості коронарного кровотоку. Такі результати свідчать про пригнічення процесів скорочення міокарда за умов ішемії і порушення коронарного кровотоку, що співпадає з численними даними літератури [4, 12].

Отже, відтворення експериментальної ішемії міокарда у собак з

групи контрольної патології супроводжувалось проявом негативної інотропної реакції, розвитком гіптонії, брадикардії, порушенням провідної системи серця, розладом співвідношення коронарного кровотоку, скорочувальної активності міокарда і продуктивності серця.

Застосування елгацину, яке передувало моделюванню експериментальної ішемії міокарда, переважно знижено об'ємної швидкості коронарного кровотоку порівняно із нелікованими тваринами, хоча і відзначалась певна тенденція до зменшення значення згаданого показника (табл.). У дослідних собак, які отримували елгацин, практично на рівні контрольної патології залишались показники артеріального тиску, тиску крові у порожнині лівого шлуночка серця та швидкості скорочення і розслаблення серцевого м'язу (dp/dt_{max} та dp/dt_{min} , відповідно). Поряд із зазначеним під впливом елгацину дещо нормальнізувались ритм і частота серцевих скорочень: спостерігалося менш значиме зменшення ЧСС (на 16% від вихідного значення),

ніж у тварин з групи контрольної патології (на 20-26% від вихідного значення); лише у 1 з 3 тварин відзначалися поодинокі екстрасистоли шлуночкового генезу.

Отже, застосування елгацину у профілактичному режимі повністю не усуває змін, що спричиняються лігуванням коронарної артерії, але покращує певною мірою провідну функцію міокарда. Проведені дослідження свідчать, що за умов експериментальної ішемії міокарда елгацину властива слабка антиаритмічна дія. В умовах наведених дослідів досить важливою особливістю елгацину є вплив на коронарні судини, про що свідчить менш виражене зниження об'ємної швидкості коронарного кровотоку за умов ішемії. Встановлений факт дає підставу констатувати, що елгацину притаманна м'яка антиангінальна дія.

Таким чином, у дослідах на собаках показаний помірний кардіопротекторний ефект елгацину в умовах ішемічного ушкодження міокарда. Терапевтична дія елгацину обумовлюється, насамперед, його антиаритмічними властиво-

стями, які реалізуються через здатність елаготанінів модулювати процес окисного метаболізму у міокарді [8]. Визначена у дослідах антиангінальна дія елгацину може обумовлюватися відомими спазмолітичними властивостями поліфенольних сполук, а також впливом елаготанінів на обмін Ca^{2+} через модулювання Ca-акумулюючої активності саркоплазматичного ретикулуму кардіоміоцитів [5, 7].

ВИСНОВКИ

1. На моделі експериментальної ішемії міокарда у собак встановлена наявність кардіопротекторної дії у елгацину — оригінального лікарського засобу на основі рослинних елаготанінів.

2. Кардіопротекторна активність елгацину реалізується через помірно виражені антиаритмічні властивості та антиангінальну дію.

3. На механізмі кардіопротекторної активності препарату базується здатність елаготанінів до нормалізації зрушень окисного метаболізму в ішемізованому міокарді, яка опосередковується наявними антиоксидантними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кантор Б.Я., Яблучанский Н.И., Шляховер В.Е. Нелинейная кардиобиомеханика левого желудочка. — К.: Наукова думка, 1991. — 211 с.
2. Маркова О.О. Міокардіодистрофія і реактивність організму. — Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. — 150 с.
3. Портной В.Ф., Дворкин Г.Ф. //Экспер. хирург. и анестезиол. — 1971. — №5. — С. 3-10.
4. Раишмер Р. Динамика сердечно-сосудистой системы. — М.: Медицина, 1981. — 600 с.
5. Antipenko A.Y., Spielman A.I., Kirchberger M.A. //J. of Pharmacol. and Exper. Therapeutics. — 1999. — №1. — P. 227-234.
6. Akao M., O'Rourke B., Teshima Y. et al. //Circ. Res. — 2003. — Vol. 92, №2. — P. 186-194.
7. Berrebi-Bertrand I., Lahouratate P., Lahouratate V. et al. //Eur. J. Biochem. — 1997. — Vol. 247, №3. — P. 801-809.
8. Ferguson L.R. //Mutation Res. — 2001. — №475. — P. 89-111.
9. Gamaley I.A., Klyubin I.V. //Inter. Rev. Cytol. — 1999. — Vol. 188. — P. 203-255.
10. Maxwell S.R.J., Lip G.Y.H. //Brit. J. Clin. Pharmacol. — 1997. — Vol. 44, №4. — P. 307-317.
11. Yoshida T., Hatano T., Ito H. //Biofactors. — 2000. — Vol. 13, №1-4. — P. 121-125.
12. Willems J.L., Willems R.J., Willems G.M. et al. //Circulation. — 1990. — Vol. 82, №4. — P. 1147-1158.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 714-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 03.05.2006 р.