

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ 3-ОКСИПИРИДИНА ГЕМИСУКЦИНАТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС¹

Аннотация. На катехоламиновой модели хронической сердечной недостаточности у крыс оценивался эффект мексидола и 3-оксипиридина гемисукцината. Выявлено, что 3-оксипиридина гемисукцинат в дозе 22 мг/кг более эффективно, чем мексидол в дозе 25 мг/кг, уменьшает выраженность структурных изменений в миокарде, застойных явлений в печени и легких, повышает сократимость миокарда, нормализует частоту сердечных сокращений и уменьшает биохимические сдвиги при хронической сердечной недостаточности в эксперименте.

Ключевые слова: антиоксиданты, мексидол, перекисное окисление липидов, хроническая сердечная недостаточность, 3-оксипиридин.

Abstract. The authors conducted an experiment estimating the effect of Mexidol and 3-oxipiridin hemisuccinate on chronic catecholamine damage of the myocardium in rats. The 3-oxipiridin hemisuccinate in doses of 22mg/kg was found to decrease the expressiveness of structural changes in the myocardium, developments of stagnation in the liver and lungs, and to increase the contractility of the myocardium, to normalize the rate of heart contractility and to decrease biochemical shifts at durable chronic.

Key words: antioxidants, Mexidol, lipid peroxidation, chronic durative heart deficiency, 3-oxipiridin.

Проблема повышения эффективности лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из центральных в современной кардиологии и имеет большое медико-социальное значение [1]. По современным представлениям, одним из ведущих патогенетических факторов ХСН считается нарушение функции эндотелия [2]. В патогенезе эндотелиальной дисфункции важную роль играют свободнорадикальные процессы [3]. Это обуславливает необходимость проведения, наряду с традиционными лечебными мероприятиями, адекватной фармакологической коррекции окислительного стресса [4]. В нашей стране ведутся активные исследования возможности коррекции патогенетических изменений при ХСН с помощью мексидора [5–7], однако эффективность 3-оксипиридина гемисукцината при данной патологии не оценивалась.

Цель работы – сравнение эффективности мексидола и 3-оксипиридина гемисукцината при хронической сердечной недостаточности в эксперименте.

1. Материалы и методы исследования

Эксперименты проводились на 28 нелинейных белых крысах, содержащихся в стандартных условиях вивария. Исследовано четыре группы жи-

¹ Работа выполнялась в соответствии с научной тематикой кафедры фармакологии Мордовского государственного университета «Фармакологическая коррекция повреждений, возникающих при гипоксических, токсических и радиационных воздействиях» (номер государственной регистрации 01200004103).

вотных, по семь крыс в каждой группе: 1-я – интактные крысы; 2-я – контроль с хроническим повреждением миокарда (3-кратное, через 48 ч, внутрибрюшинное введение адреналина гидрохлорида 1 мг/кг и окситацина 5 Ед/кг) без коррекции; 3-я – с коррекцией мексидолом в дозе 25 мг/кг; 4-я – с коррекцией 3-оксипиридина гемисукцинатом в дозе 22 мг/кг, вводимым внутрибрюшинно, после формирования модели, ежедневно в течение 10 сут.

По окончании эксперимента проводили регистрацию ЭКГ в трех стандартных отведениях (I II III), трех усиленных однополюсных (avR avL avF) при использовании электрокардиографа ЭК1Т-04 и цифрового запоминающего осциллографа АСК-3107 со скоростью записи 500 мм/с. Одновременно с регистрацией ЭКГ проводили запись малых механических сокращений сердечной мышцы в цифровом и 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 и персональный компьютер. Затем исследовали содержание аспартатаминотрансферазы (АсАТ), калия, натрия, каталазы и малонового диальдегида (МДА) в плазме крови животных. Активность АсАТ определяли унифицированным методом по оптимизированному оптическому тесту. Принцип метода заключается в различии поглощения при длине волны 340 нм восстановленной и окисленной форм никотинамиддинуклеотида. Содержание натрия и калия в плазме крови определяли ионоселективным способом, который основан на том, что равновесный потенциал электродов в растворе электролита, содержащем определенные ионы, обратимо и избирательно зависит от концентрации этих ионов. Активность каталазы в плазме крови животных определяли по методу М. О. Королюка, который основан на регистрации изменения оптической плотности в результате взаимодействия перекиси водорода с солями молибдена. Содержание МДА в плазме крови определяли по методу С. Г. Конюховой, в основе которого лежит реакция между МДА и 2-тиобарбитуровой кислотой, которая при высокой температуре и кислом значении pH протекает с образованием окрашенного триметинового комплекса с максимумом поглощения при длине волны 532 нм. 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 фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Срезы ткани миокарда окрашивали гематоксилином и эозином (Меркулов Г. А., 1969). 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 % уровне значимости.

2. Результаты работы и их обсуждение

Активность АсАТ у интактных животных составила $0,55 \pm 0,11$ Ед/л, в контроле она достоверно увеличилась на 33 % ($p_{\text{и}} < 0,05$). На фоне коррекции мексидолом активность АсАТ достоверно возросла по сравнению с интактными животными на 38 % ($p_{\text{и}} < 0,05$) и была близка по значению к контролю. При коррекции 3-оксипиридина гемисукцинатом активность АсАТ

снизилась по сравнению с интактными животными на 26 % и достоверно снизилась по сравнению с контролем на 44 % ($p_k < 0,005$) (рис. 1).

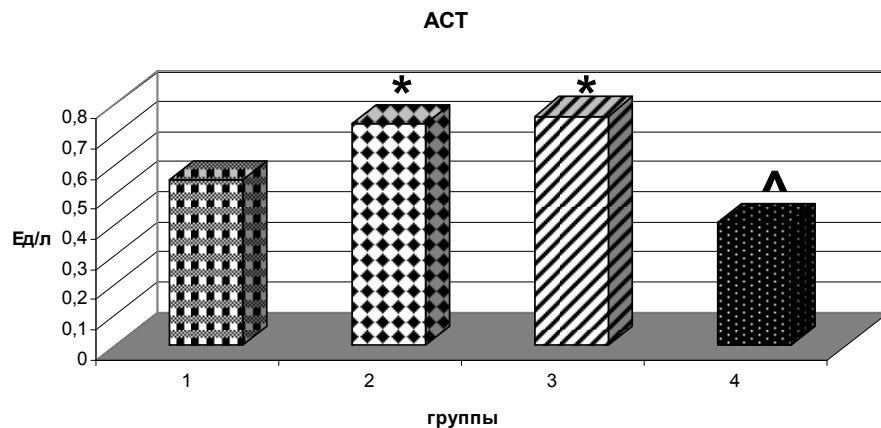


Рис. 1. Динамика активности АсАТ (Ед/л) в плазме крови крыс при ХСН и на фоне коррекции исследуемыми соединениями

Примечание. 1 – интактные; 2 – контроль; 3 – мексидол 25 мг/кг; 4 – 3-оксипиридина гемисукцинат 22 мг/кг; * – достоверно к интактным ($p < 0,05$); ^ – достоверно к контролю ($p < 0,05$).

Уровень МДА у интактных животных составил $2,86 \pm 0,8$ мкмоль/л. В контрольной группе он достоверно повысился на 159 % ($p_n < 0,0005$). При коррекции мексидолом уровень МДА был достоверно выше интактных значений на 141 % ($p_n < 0,005$) и ниже контроля на 7 %. При использовании 3-оксипиридина гемисукцината уровень МДА достоверно повысился по сравнению с интактными животными на 68 % ($p_n < 0,05$) и достоверно снизился по сравнению с контролем на 35 % ($p_k < 0,05$) (рис. 2).

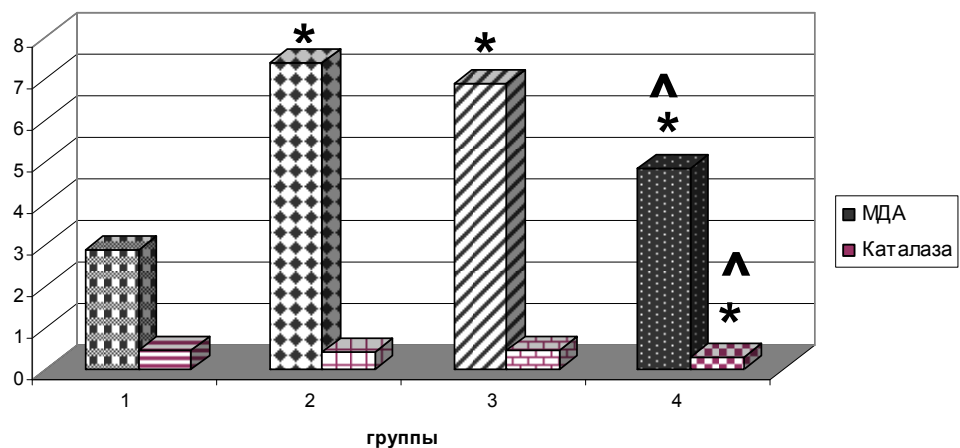


Рис. 2. Динамика уровня МДА (ммоль/л) и активности каталазы (ммоль/с.л.) в плазме крови крыс при ХСН и на фоне коррекции исследуемыми соединениями

Примечание. 1 – интактные; 2 – контроль; 3 – мексидол 25 мг/кг; 4 – 3-оксипиридина гемисукцинат 22 мг/кг; * – достоверно к интактным ($p < 0,05$); ^ – достоверно к контролю ($p < 0,05$).

Активность каталазы у интактных животных составила $0,413 \pm 0,072$ мкмоль/с.л. В контрольной серии она увеличилась на 7 %. При использовании мексидола она увеличилась по сравнению с интактными животными на 8 % и была близка по значению к контролю. На фоне коррекции 3-оксипиридина гемисукцинатом активность каталазы достоверно снизилась по отношению к интактному уровню на 32 % ($p_{\text{и}} < 0,05$) и достоверно снизилась по отношению к контролю на 36 % ($p_{\text{к}} < 0,05$) (см. рис. 2).

Уровень калия у интактных животных составил $5,06 \pm 0,36$ ммоль/л, в контрольной группе он достоверно возрос на 159 % ($p_{\text{и}} < 0,0005$). При коррекции мексидолом он достоверно возрос по сравнению с интактными крысами на 190 % ($p_{\text{и}} < 0,0005$) и возрос по сравнению с контролем на 12 %. При использовании 3-оксипиридина гемисукцината уровень калия достоверно возрос по сравнению с интактными животными на 67 % ($p_{\text{и}} < 0,0005$) и снизился по сравнению с контролем на 36 % (рис. 3).

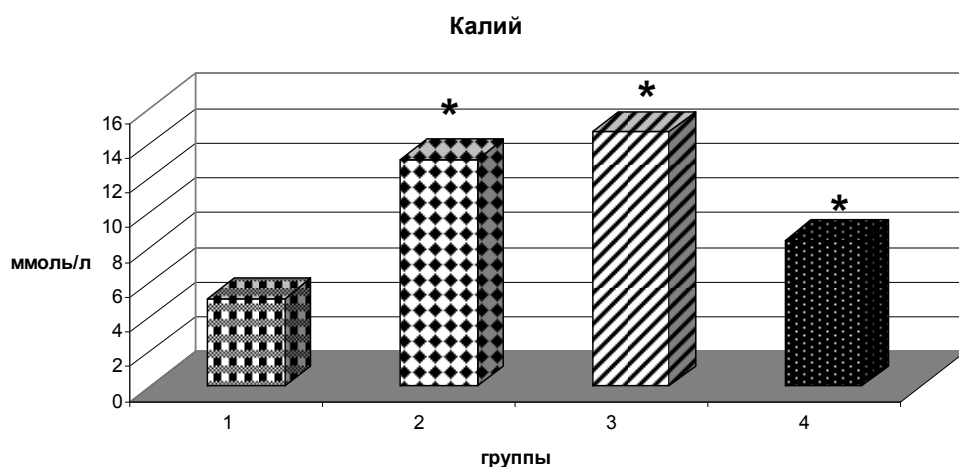


Рис. 3. Динамика уровня калия в плазме крови крыс при ХСН и на фоне коррекции исследуемыми соединениями

Примечание. 1 – интактные; 2 – контроль; 3 – мексидол 25 мг/кг; 4 – 3-оксипиридина гемисукцинат 22 мг/кг; * – достоверно к интактным ($p < 0,05$); ^ – достоверно к контролю ($p < 0,05$).

Уровень натрия в интактной серии составил $140,78 \pm 2,61$ ммоль/л. В контроле он достоверно понизился на 5 % ($p_{\text{и}} < 0,005$). На фоне коррекции мексидолом уровень натрия достоверно снизился по сравнению с интактными животными на 4 % ($p_{\text{и}} < 0,05$) и был близок к контролю. При коррекции 3-оксипиридина гемисукцинатом уровень натрия достоверно снизился по сравнению с интактными животными на 3 % ($p_{\text{и}} < 0,05$) и достоверно повысился по сравнению с контролем на 2 % ($p_{\text{к}} < 0,05$).

Амплитуда сердечных сокращений у интактных животных составила $41,2 \pm 12,3$ мВ. В контроле она достоверно уменьшилась на 40 % ($p_{\text{и}} < 0,05$). При использовании мексидола амплитуда сократимости миокарда увеличилась по сравнению с интактными на 8 % и достоверно возросла по сравнению с контролем на 82 % ($p_{\text{к}} < 0,05$). При коррекции изменений 3-оксипиридина гемисукцинатом амплитуда сердечных сокращений возросла по сравнению с

интактными животными на 21 % и достоверно повысилась по сравнению с контролем на 104 % ($p_k < 0,05$) (рис. 4).

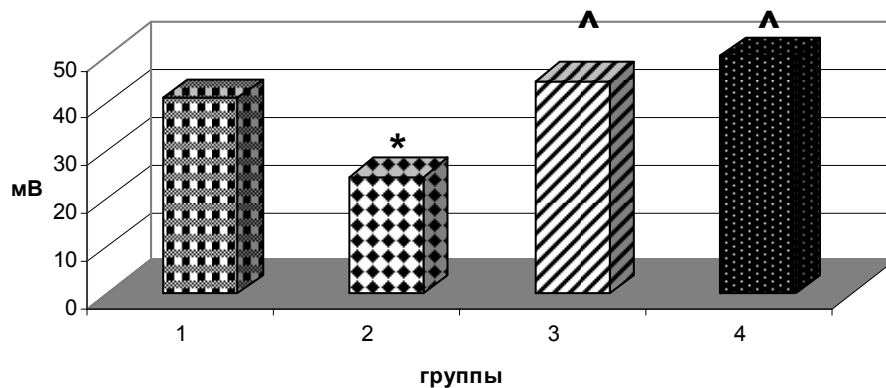


Рис. 4. Динамика сократимости миокарда у крыс при ХСН и на фоне коррекции исследуемыми соединениями

Примечание. 1 – интактные; 2 – контроль; 3 – мексидол 25 мг/кг; 4 – 3-оксипиридина гемисукцинат 22 мг/кг; * – достоверно к интактным ($p < 0,05$); ^ – достоверно к контролю ($p < 0,05$).

На ЭКГ обращало на себя внимание отсутствие зубца Q во II стандартном отведении у интактных крыс, на фоне применения мексидола и 3-оксипиридина гемисукцината, 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 мексидолом ЧСС увеличилась по сравнению с контролем на 4,2 %, т.е. была близка по значению к интактным животным. При коррекции 3-оксипиридина гемисукцинатом ЧСС возросла по сравнению с контролем на 4,9 %, т.е. также была близка к интактным значениям.

Относительная масса сердца у интактных животных составила $0,44 \pm 0,014$ %. В контроле она достоверно возросла на 24 % ($p_n < 0,05$). При коррекции мексидолом относительная масса сердца достоверно возросла по сравнению с интактной группой на 15 % ($p_n < 0,05$) и снизилась по сравнению с контролем на 7 %. При использовании 3-оксипиридина гемисукцината относительная масса сердца увеличилась по сравнению с интактными животными на 5 % и достоверно снизилась по сравнению с контролем на 15 % ($p_k < 0,05$) (рис. 5).

Относительная масса легких у интактных животных составила $0,525 \pm 0,205$ %. В контроле она увеличилась на 108 %. При коррекции мексидолом показатель возрос по сравнению с интактной группой на 41 % и уменьшился по сравнению с контролем на 32 %. На фоне коррекции 3-оксипиридина гемисукцинатом относительная масса легких увеличилась по сравнению с интактной серией на 77 % ($p_n < 0,05$) и уменьшилась по сравнению с контролем на 22 % (см. рис. 5).

Относительная масса печени в интактной группе составила $3,23 \pm 0,247$ %. В контроле она достоверно увеличилась на 47 % ($p_n < 0,05$). При использовании мексидола она достоверно увеличилась по сравнению с интактной группой

пой на 32 % ($p_{\text{и}} < 0,005$) и уменьшилась по сравнению с контролем на 11 %. При коррекции 3-оксипиридина гемисукцинатом относительная масса печени достоверно увеличилась на 37 % ($p_{\text{и}} < 0,05$) и уменьшилась по сравнению с контролем на 7 % (рис. 5).

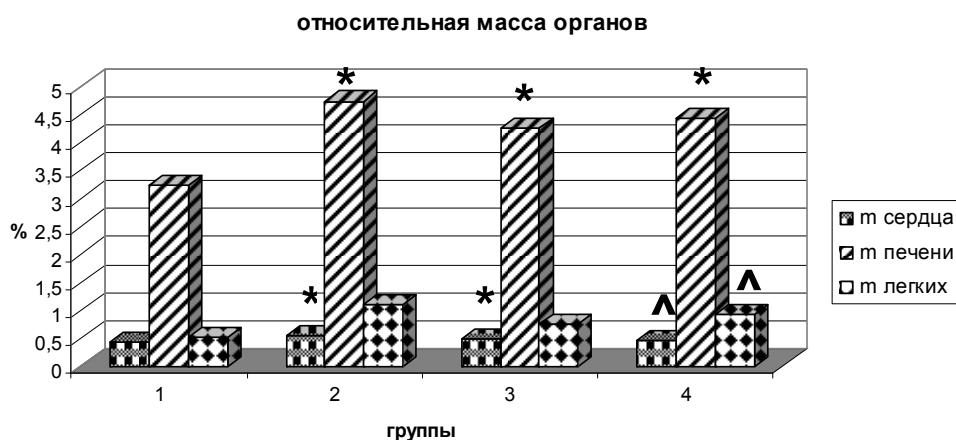


Рис. 5. Динамика относительной массы органов-мишеней у крыс при ХСН и на фоне коррекции исследуемыми соединениями

Примечание. 1 – интактные; 2 – контроль; 3 – мексидол 25 мг/кг; 4 – 3-оксипиридина гемисукцинат 22 мг/кг; * – достоверно к интактным ($p < 0,05$); ^ – достоверно к контролю ($p < 0,05$).

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 межклеточный отек, дистония сосудов с их полнокровием, особенно в микроциркуляторном звене, мелкоочаговые кровоизлияния. На фоне введения мексидола 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 гемисукцината отмечалось сохранение структуры кардиомиоцитов. Клеточная инфильтрация выражена незначительно. Отек стромы не выражен, полнокровие сосудов умеренное. 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 межклеточным отеком ткани. На фоне применения мексидола и 3-оксипиридина гемисукцината 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 пенной мокроты при разрезе. Гистологически отмечался межклеточный и аль-

веолярный отек, очаги дистелектазов, острой альвеолярной эмфиземы, единичные внутриальвеолярные кровоизлияния. При коррекции изменений мексидолом и 3-оксипиридина гемисукцинатом воздушность легочной ткани приближалась к норме, явление отека не выражено, кровоизлияний нет, причем мексидол несколько более выраженно уменьшал патологические изменения в ткани легких.

Таким образом, нами выявлена большая эффективность 3-оксипиридина гемисукцината, чем мексидола при коррекции хронической сердечной недостаточности в эксперименте. Такой результат связан с особенностями структуры данных соединений. В структуре мексидола на одну молекулу 3-оксипиридина приходится одна молекула янтарной кислоты, а в молекуле 3-оксипиридина гемисукцината на две молекулы 3-оксипиридина приходится одна молекула янтарной кислоты. То есть в мексидоле более выражен катехоламинотиметический эффект сукцината, что является нежелательным при хронической сердечной недостаточности. В данном случае более значимы антиоксидантные и кардиопротекторные свойства 3-оксипиридина, поэтому при хронической сердечной недостаточности большей эффективностью обладает 3-оксипиридина гемисукцинат.

Выводы

1. При экспериментальной хронической сердечной недостаточности у крыс отмечаются множественные мелкоочаговые некрозы миокарда и формируется мелкоочаговый кардиосклероз; отмечаются застойные явления в печени и легких; умеренная брадикардия и значительное падение инотропной функции сердца; наблюдается рост маркера повреждения миокарда аспаратаминотрансферазы в плазме крови; интенсифицируются процессы перекисного окисления липидов, что отражает рост уровня малонового диальдегида в плазме крови; незначительно активизируется антиоксидантная система (невыраженное увеличение каталазной активности), а также наблюдается гиперкалиемия и гипонатриемия.

2. Мексидол в дозе 25 мг/кг уменьшает выраженность застойных явлений в печени и легких, увеличивает сократительную способность миокарда и нормализует ЧСС, но не устраняет биохимические изменения, возникающие на фоне экспериментальной ХСН, и недостаточно корригирует микроскопические изменения в миокарде.

3. 3-оксипиридина гемисукцинат в дозе 22 мг/кг уменьшает выраженность структурных изменений в миокарде, застойные явления в печени и легких, значительно повышает сократимость миокарда, нормализует ЧСС, снижает уровень маркера повреждения миокарда, интенсивность ПОЛ без напряжения механизмов антиоксидантной защиты, устраняет гиперкалиемию и гипонатриемию при ХСН в эксперименте.

Список литературы

1. **Беленков, Ю. Н.** Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев. – М. : Медиа Медика, 2000. – 266 с.
2. **Малая, Л. Т.** Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. – Харьков : Торсинг, 2000. – 432 с.
3. **Арзамасцева, Н. Е.** Окислительный стресс при хронической сердечной недостаточности и сахарном диабете 2-го типа / Н. Е. Арзамасцева, В. З. Ланкин,

- Г. Г. Коновалова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 2. – С. 166–169.
4. **Джанашия, П. Х.** Эффективность и механизмы антиокислительного действия стандартной терапии и рефрактерина при лечении хронической сердечной недостаточности у пожилых больных постинфарктным кардиосклерозом / П. Х. Джанашия, О. В. Владыцкая, Н. В. Салибегашвили // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, № 10. – С. 463–465.
 5. **Стаценко, М. Е.** Новые возможности мексикора в коррекции хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом / М. Е. Стаценко, Е. Д. Евтерева, С. В. Туркина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 28–33.
 6. **Михин, В. П.** Роль кардиопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / В. П. Михин // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 49–56.
 7. **Сидоренко, Г. И.** Применение этилметилгидроксипиридина гемисукцината в лечении больных с сердечной недостаточностью / Г. И. Сидоренко, С. М. Комиссарова, С. Ф. Золотухина, М. Е. Петровская // Кардиология. – 2011. – № 6. – С. 44–48.

Замотаева Мария Николаевна

кандидат медицинских наук, старший преподаватель, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева (г. Саранск)

E-mail: zamy03@mail.ru

Zamotaeva Mariya Nikolaevna

Candidate of medical sciences, senior lecturer, sub-department of pharmacology with the course of clinical pharmacology, Mordovia State University named after N. P. Ogaryov (Saransk)

Инчина Вера Ивановна

доктор медицинских наук, профессор, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева (г. Саранск)

E-mail: vinchina03@mail.ru

Inchina Vera Ivanovna

Doctor of medical sciences, professor, sub-department of pharmacology with the course of clinical pharmacology, Mordovia State University named after N. P. Ogaryov (Saransk)

Чаиркин Иван Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии, Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева (г. Саранск)

E-mail: Chairkin@rambler.ru

Chairckin Ivan Nikolaevich

Doctor of medical sciences, professor, head of sub-department of normal anatomy, Mordovia State University named after N. P. Ogaryov (Saransk)

Дроздов Илья Александрович

аспирант, Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева (г. Саранск)

E-mail: drozdov-ilya@mail.ru

Drozdov Ilya Alexandrovich

Postgraduate student, Mordovia State University named after N. P. Ogaryov (Saransk)

Кузьмичев Николай Дмитриевич

доктор физико-математических наук,
профессор, заведующий кафедрой
общенаучных дисциплин, Мордовский
государственный университет
им. Н. П. Огарева (г. Саранск)

E-mail: kuzmichevnd@mail.ru

Kuzmichyov Nikolay Dmitrievich

Doctor of physical and mathematical
sciences, professor, head of sub-department
of general scientific disciplines,
Mordovia State University named
after N. P. Ogaryov (Saransk)

Кузнецов Юрий Васильевич

кандидат химических наук, старший
научный сотрудник, Институт
биохимической физики имени
Н. М. Эмануэля Российской
академии наук (г. Москва)

E-mail: drk2001@mail.ru

Kuznetsov Yury Vasilyevich

Candidate of chemical sciences, senior
staff scientist, Institute of biochemical
physics named after N.M. Emanuel of
the Russian Academy of Sciences
(Moscow)

УДК 615.27:616.127-092.4

Комплексная оценка эффективности 3-оксипиридина гемисукцината при хронической сердечной недостаточности у крыс / М. Н. Замотаева, В. И. Инчина, И. Н. Чаиркин, И. А. Дроздов, Н. Д. Кузьмичев, Ю. В. Кузнецов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 3 (23). – С. 16–24.