

УДК 616.127—005.8.0016

Я. Б. Максимович, Л. Б. Аксельрод, Е. А. Легеда,
А. И. Гайденоко, А. А. Лукашенко, Д. М. Суколовская, О. И. Богун

МОДЕЛИРОВАНИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У СОБАК

Ишемическая болезнь является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Однако, несмотря на большие достижения в области изучения различных сторон заболевания, мы еще далеки от познания ряда патогенетических факторов, обуславливающих ишемическую болезнь и сопутствующие ей расстройства сердечного ритма.

В настоящее время, наряду с изучением патогенеза и клиники инфаркта миокарда, большое внимание уделяется поискам рациональных лекарственных средств, а также выяснению механизма их действия.

В связи с тем, что в основе ишемии лежит расстройство функции венечных сосудов, влекущее за собой гипоксию и нарушение метаболизма сердечной мышцы, особое значение придается таким средствам, с помощью которых достигается улучшение окислительных процессов и энергетического обмена в миокарде. Они дают хороший клинический эффект, раннюю нормализацию ритма и повышение сократительной способности миокарда [1, 31].

Мы изучали физиологические и биохимические сдвиги при экспериментально воспроизведенном инфаркте миокарда и лечении его никотинатами калия и магния.

Методика исследований

Опыты проведены на 40 беспородных собаках, у которых инфаркт воспроизводился лигированием нисходящей ветви передней левой венечной артерии (в участке Д₃₋₄). Операции проводили под морфинно-гексеналовым эфирным наркозом при управляемом дыхании, осуществляемом с помощью РО-2. Животных распределили на три группы: I — опытные, с экспериментально воспроизведенным инфарктом миокарда, подвергавшиеся лечению; II — контрольные, с инфарктом миокарда, не подвергавшиеся лечению; III — интактные животные.

У всех животных до начала опыта, а затем на третьи, шестые сутки (перед забоем) измеряли артериальное давление по методу Короткова на сонной артерии, введенной хирургическим путем в кожный лоскут, венозное давление — методом Вальдмана; определяли количество лейкоцитов в периферической крови и РОЭ, записывали электрокардиограмму в трех стандартных, трех однополюсных от конечностей и шести грудных усиленных отведениях.

Собак опытной группы уже в первые сутки после воспроизведения инфаркта начали лечить введением ежедневно на протяжении шести-семи дней подкожно смеси 5% растворов никотинатов калия и магния из расчета 0,1 мл/кг.

После окончания курса лечения (а для контрольных — на шестые сутки) и повторного обследования животных забивали. Затем вскрывали грудную клетку, и навеску мышцы из ишемического и интактного участков сердца помещали в ступку с твердой углекислотой, для предотвращения посмертных процессов. В гомогенизированных навесках миокарда определяли содержание АТФ [23, 25], неорганического фосфора [15, 26], АТФ-азную активность [14], содержание гликогена [20], молочной кислоты [22], пировиноградной кислоты [2].

Результаты исследований

Часть животных погибла вскоре после операции, вследствие фибрилляции желудочков, у остальных собак, в результате перевязки венечной артерии развивался инфаркт передней стенки (преимущественно передней перегородки) левого желудочка с характерной клинической и электрокардиографической картиной, выраженность которой в опытной и контрольной группах существенно отличалась.

Непосредственно после воспроизведения инфаркта миокарда у собак отмечалось двигательное беспокойство, они скулили, учащалось дыхание, — все поведение их свидетельствовало о возникновении болевого синдрома. После инфаркта наблюдалось увеличивалось количество лейкоцитов, оказавшееся в опытной группе менее выраженным, чем в контрольной. У животных, подвергавшихся лечению, количество лейкоцитов на третьи сутки увеличилось с 14600 ± 100 до 15575 ± 77 , а перед забоем оно составило 12872 ± 208 . У животных, не подвергавшихся лечению, до инфаркта миокарда содержание лейкоцитов составляло 11185 ± 748 , на третьи сутки — 19700 ± 209 (увеличилось на 76%), а перед забоем 18077 ± 301 (увеличилось на 61%).

У животных обеих групп повысилась РОЭ, однако, у подвергавшихся лечению к концу курса она увеличилась на 20%, а у контрольных в эти сроки — на 43%. Вслед за перевязкой нисходящей ветви венечной артерии происходило значительное снижение зубца R_1 , инверсия $QRS_{1-V1-2-3}$. Интервал ST куполообразно смещался вверх от изолинии в I отведении, V_{1-2-3} . Зубец T в этих отведениях был отрицательным, что соответствовало картине передне-перегородочного инфаркта. У большинства животных после перевязки венечной артерии возникали единичные и множественные желудочковые экстрасистолы, переходящие в некоторых случаях в пароксизмальную тахикардию.

На шестой день после перевязки венечной артерии у животных обеих групп отмечены положительные сдвиги электрокардиограммы, однако, у животных, подвергавшихся лечению, ритм восстанавливался значительно быстрее, чем в контроле. Так, у животных опытной группы на третьи сутки лечения экстрасистолы исчезли в 87,5%, а в 12,5% ритм восстановился на четвертые сутки, в то время, как в контроле на третьи сутки экстрасистолы исчезли лишь в 16,6%, а у 16,7% животных к моменту забоя ритм не восстановился.

У 62,5% животных после лечения к моменту забоя выявлена полная нормализация либо значительное улучшение электрокардиограммы, что выражалось в появлении положительного зубца T и исчезновении смещения сегмента ST . QRS в отведениях V_{1-2-3} становился положительным. К концу опыта у 25% собак после лечения электрокардиографически обнаруживались остаточные рубцовые изменения и у 12,5% — признаки гипоксии миокарда. У животных, не подвергавшихся лечению, нормализацию и улучшение электрокардиограммы констатировали лишь в 11%. У преобладающего числа животных наблюдались остаточные рубцовые изменения (66,8%), в 16,7% имела место гипоксия миокарда и в 5,5% электрокардиограмма оставалась патологической.

Для иллюстрации характера изменений электрокардиограммы у собак после лечения и контрольных животных приводим рис. 1 и 2.

Лечением производными никотиновой кислоты достигается антиаритмический эффект и значительно быстрее, чем в контроле восстанавливается электрокардиограмма (рис. 1 и 2).

У животных обеих групп снижалось венозное давление: в опытной группе оно составило $83 \pm 14,1\%$ по отношению к исходной величине, а

перед забоем — $97 \pm 6,4\%$; в контрольной группе соответственно 78 ± 10 и $86 \pm 8,6\%$. Изменения артериального давления не носили закономерного характера.

Изучено также влияние препарата на показатели энергетического и углеводного обмена сердечной мышцы. При этом оказалось, что между

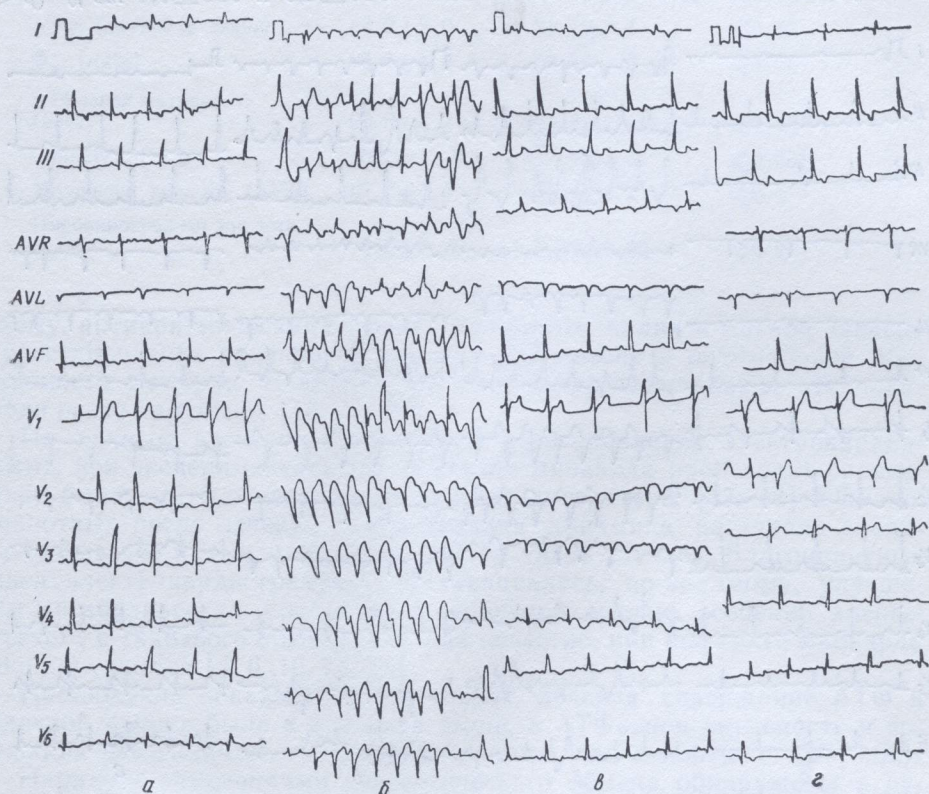


Рис. 1. Электрокардиограмма собаки Барона до воспроизведения инфаркта миокарда (а), в первые сутки после воспроизведения инфаркта и начала лечения (б), на третьи сутки после воспроизведения инфаркта и лечения (в), после окончания лечения перед забоем (г).

показателями биохимизма миокарда собак после лечения (ишемическая зона) и интактных животных существенных различий не обнаружено, что свидетельствует о высокой терапевтической активности препарата. В то же время, между метаболическими показателями миокарда (ишемическая зона) собак, подвергавшихся и не подвергавшихся лечению, выявляются резкие различия, о чем свидетельствует таблица.

Из представленных данных видно, что никотинаты калия и магния стимулируют энергетический и углеводный обмен миокарда. На шестые сутки лечения содержание АТФ в ишемической зоне оказалось в два раза выше, а АТФазная активность и уровень неорганического фосфора ниже, чем у не подвергавшихся лечению собак. Одновременно после лечения констатируется более высокое содержание в сердечной мышце гликогена и тенденция к снижению содержания молочной и пировиноградной кислот.

Сравнивая содержание энергетических веществ в ишемических и интактных участках миокарда в указанные сроки после моделирования

инфаркта (6 сут), существенных различий у подвергавшихся и не подвергавшихся лечению животных не обнаружено. Однако, в содержании гликогена и молочной кислоты выявлены различия. Если после лечения у собак в ишемической зоне содержание гликогена составило $607 \pm 13,0$ мг%, а в «интактной» $623 \pm 14,0$ мг% (различия не существенны, $p < 0,05$), то в контроле соответственно — $513 \pm 4,5$ и $638 \pm 5,8$ мг% ($p <$

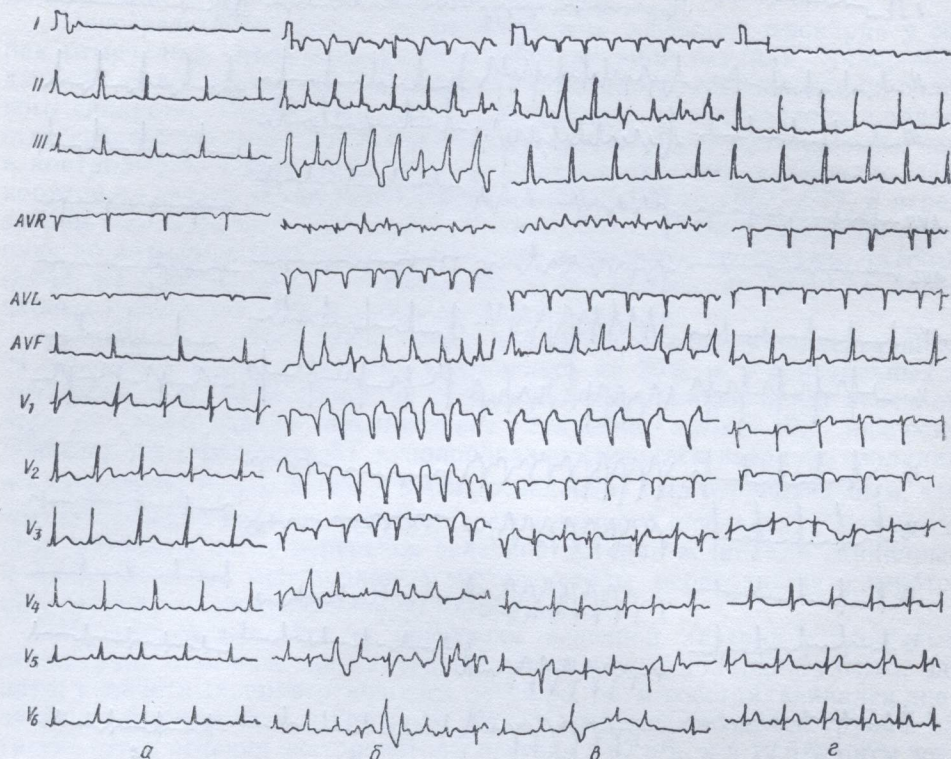


Рис. 2. Электрокардиограмма контрольной собаки Куцога.
Сроки исследования см. рис. 1.

$< 0,001$). У животных после лечения в ишемической зоне содержание молочной кислоты составило $67,2 \pm 3,0$, а в «интактной» — $59,4 \pm 7,7$ мг% ($p < 0,5$); у животных, не подвергавшихся лечению соответственно $71,0 \pm 4,3$ и $53 \pm 4,2$ мг% ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов исследований

Исследования показали, что экспериментальный инфаркт миокарда характеризуется определенными клиническими, электрокардиографическими и метаболическими сдвигами, которые в опытной и контрольной группах существенно отличаются: при инфаркте миокарда у собак, не подвергавшихся лечению, на третьи сутки констатировался выраженный лейкоцитоз, а у животных опытной группы — незначительный. У собак с экспериментально воспроизведенным инфарктом миокарда отмечены сдвиги электрокардиограммы, типичные для некроза передней перегородки левого желудочка. На фоне инфаркта миокарда установлено нарушение ритма, главным образом, желудочковая экстрасистолия, которая при лечении исчезала значительно быстрее, чем в контроле. По-ви-

Изменения показателей энергетического и углеводного обмена в ишемической зоне сердечной мышцы ($M \pm m$)

Показатели обмена	Экспериментальный инфаркт		p
	После лечения	Без лечения	
АТФ, (мг/100 г ткани)	43,2±9,0	21,5±3,4	<0,05
Ф _н , (мг%)	13,4±1,3	18,8±1,9	<0,05
АТФазная активность, (мг%)	55,5±5,2	83,4±11,1	<0,05
Гликоген, (мг%)	607±13,0	513,0±4,5	<0,001
Молочная кислота, (мг%)	67,2±3,0	71,0±4,3	<0,5
Пировиноградная кислота, (мг%)	2,6±0,23	2,98±0,25	<0,2

димому, антиаритмический эффект никотинатов калия и магния зависит от восстановления препаратом ионного равновесия и оптимальной проницаемости мембран. Известно, что при инфаркте миокарда эти показатели резко нарушены [16, 27, 29].

По данным электрокардиографии, восстановление электрокардиограммы при экспериментальном инфаркте миокарда происходит сравнительно быстро, что соответствует данным литературы [17, 18]. Однако, у животных после лечения благоприятная динамика наступала значительно быстрее и в значительно большем числе случаев. Благоприятные сдвиги электрокардиограммы обуславливались, по-видимому, улучшением метаболических процессов в сердечной мышце, особенно энергетического и тканевого обмена, что, как известно, при инфаркте миокарда резко нарушается [4, 6, 10, 13, 24].

Наблюдения показывают, что после лечения содержание АТФ в сердечной мышце было в два раза выше, а АТФазная активность и содержание неорганического фосфора — ниже, чем в контроле ($p < 0,02$).

Наряду с изменениями энергетического обмена обнаружены и существенные нарушения углеводного обмена. Уровень гликогена в сердечной мышце животных, не подвергавшихся лечению, был ниже, чем у животных после лечения, причем, в отличие от опытной группы, отмечали неодинаковое содержание гликогена в ишемической и «интактной» зонах: в участках ишемии он был более низким. Что касается молочной и пировиноградной кислоты, то, хотя после лечения и отмечается тенденция к снижению их содержания по сравнению с контрольной группой, однако, различия статистически не существенны.

По данным Фетисовой и Фролькис (1976), при 10 дневном лечении экспериментального инфаркта миокарда никотинамидом концентрация молочной кислоты возросла в среднем на 60%. Значительное накопление молочной кислоты на фоне более низкого содержания гликогена позволяет, по мнению авторов, предположить усиление процесса распада этого полисахарида, превалирующего над его синтезом.

Наблюдаемое нами у животных, не подвергавшихся лечению, возрастание содержания молочной и пировиноградной кислот с одновременным снижением содержания гликогена свидетельствует о переходе ишемической зоны миокарда на анаэробное дыхание и гликолиз, что имеет место при гипоксии [16, 19, 21].

Выявленные различия в характере изменения метаболических процессов в сердечной мышце у животных до и после лечения объясняются

тем, что ионы калия, являющегося составной частью применяемого препарата, представляют собой основной активатор синтеза макроэргических фосфорных соединений. Кроме того, следует учесть, что для образования АТФ обычно требуется достаточная концентрация ионов магния, который подавляет гликолиз и является составной частью сократительной системы мышцы, состоящей, помимо магния, из АТФ и калия [5, 27, 31].

Одновременное применение калия и магния вполне целесообразно, оно отвечает известным положениям, которыми установлено, что их ионы имеют положительное и синергическое влияние на миокард и поэтому оказывают профилактическое и терапевтическое воздействие при его поражениях [3, 28, 30, 31]. Кроме того, ионы магния активизируют гексокиназу, аденозинтрифосфатазу и кокарбоксилазу [1], необходимые для нормального сокращения.

Большую роль в применяемом препарате играет никотиновая кислота, способствующая расширению сосудов и приобретающая после соединения с нуклеотидами значительный энергетический эквивалент [7]. В виде своих коферментных форм (НАД [Ф]), никотиновая кислота не только является ключевым звеном процессов тканевого дыхания, но и оказывает важное регулирующее влияние на углеводный и энергетический обмен здорового и, особенно, пораженного миокарда [8, 9]. Именно поэтому препараты никотиновой кислоты (ксавин, компламин, никотиллин) так широко применяются в лечении хронической коронарной недостаточности [32].

Выводы

1. Никотинаты калия и магния обладают антиаритмическим действием, что в наибольшей степени проявлялось на третьи сутки после применения препарата; в ряде случаев отмечена нормализация ритма после однократного введения препарата.

2. У животных после лечения восстановление сдвигов электрокардиограммы наблюдалось значительно чаще и быстрее, чем до лечения. Положительная динамика электрокардиограммы при экспериментальном инфаркте миокарда обуславливалась воздействием препарата на метаболизм сердечной мышцы. У животных после лечения в ишемической зоне содержание гликогена и АТФ оказалось более высоким, а АТФазная активность более низкой, чем в контроле, что указывает на стимуляцию окислительных процессов.

3. Обнаружено существенное различие в содержании гликогена и молочной кислоты в ишемической и «интактной» зоне миокарда животных, не подвергавшихся лечению; у собак опытной группы метаболизм в обеих зонах существенным образом не отличался.

Литература

1. Бриккер Р. Н. Нарушение обмена электролитов при сердечнососудистых заболеваниях. М., 1965. 182 с.
2. Бабаскин П. М. Метод определения пировиноградной кислоты в крови.— Лабор. дело, 1976, № 8, с. 497—497.
3. Вотчал Т. Е., Слуцкий М. Е. Сердечные гликозиды. М., «Медицина», 1973. 200 с.
4. Заболотнюк И. П., Фетисова Т. В. Изменения белков сердечной мышцы и печени при экспериментальном инфаркте миокарда.— Укр. биохим. журн., 1964, № 6, с. 814—819.
5. Коц Я. И. Нарушение обмена магния при некоторых сердечнососудистых заболеваниях.— Клинич. медицина, 1969, № 11, с. 100—104.
6. Кузьминская У. О., Милько Ф. И. Обмен веществ в сердечной мышце.— Вопр. мед. химии, 1964, № 2, с. 201—205.

7. Максимович Я. Б. О потребности человека в никотиновой кислоте.— В кн.: Потребность человека в витаминах. М., 1966, с. 109—139.
8. Максимович Я. Б. Влияние никотиновой кислоты на биохимические показатели и сократительную способность миокарда при экспериментальном ревматизме.— В кн.: Лечение ревматизма и заболеваний суставов. К., «Здоровья», 1973, с. 63—64.
9. Максимович Я. Б., Казанов С. Д., Гайдено А. И., Легеда Е. А., Доманская Н. Г., Соловьев В. Г. О влиянии никотиновой кислоты и метаболических препаратов на функции сердечно-сосудистой системы в условиях эксперимента и клиники.— Фармакол. и токсикол., 1974, № 9, с. 113—115.
10. Михнев А. Л. О клинико-биохимических изменениях при остром инфаркте миокарда.— Кардиология, 1965, № 5, с. 11—18.
11. Разумная М. Н. Энергетический обмен сердечной мышцы в ранней стадии развития инфаркта миокарда. Автореф. канд. дис., К., 1967. 19 с.
12. Разумная Н. М., Гаркуша Л. Н. Содержание некоторых энергетических компонентов в различных отделах сердца в норме и при инфаркте миокарда.— Врачебн. дело, 1972, № 4, с. 33—38.
13. Разумная Н. М. Энергетический обмен миокарда правого желудочка при перевязке левой коронарной артерии.— Кардиология, 1973, № 3, с. 62—66.
14. Скулачев В. П. Соотношение дыхания и фосфорилирования в дыхательной цепи. М., 1962. 156 с.
15. Таракулов Я. Х., Кургульцева Л. И., Гогельганц А. И. Метод определения неорганического фосфора в биологических объектах.— Биохимия, 1967, 32, № 1, с. 106—109.
16. Фетисова Т. В., Фролькис Р. А. Биохимия инфаркта миокарда. К., 1976. 165 с.
17. Фролькис В. В. Экспериментальные модели коронарной недостаточности и инфаркта миокарда. К., 1962. 150 с.
18. Фролькис Р. А. Тканевое дыхание при экспериментальном инфаркте.— В кн.: Гипертоническая болезнь, атеросклероз, коронарная недостаточность, К., 1966, с. 208—210.
19. Фролькис Р. А., Лихтенштейн И. Е. Окислительные процессы в «интактных» отделах сердца при экспериментальном инфаркте миокарда.— Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца. К., 1970, с. 263—272.
20. Черкес Г. А. Динамика гликогена крови.— Физиол. журн. СССР, 1938, 25, № 1—2, с. 162—165.
21. Хмелько А. Г. Гликолиз в сердечной мышце при экспериментальном инфаркте миокарда.— Врачебное дело, 1965, № 1, с. 125—126.
22. Barcer S., Summerson W. Определение молочной кислоты в крови и тканях.— В кн.: Руководство по клин. и лабор. исследованиям. Изд. 5, под ред. Смирновой Л. Г. и Кост Е. А. М., Медгиз, 1960, с. 237—238.
23. Bing R. Нарушение обмена веществ в миокарде.— В кн.: Достижения кардиологии, М., 1959, с. 54—65.
24. Bucher Th. (цит. по 14).
25. Dennemann H. (цит. по 14).
26. Berenblum J., Chain E. (цит. по 15).
27. Lenci F. Баланс электролитов и сокращение миокарда.— В кн.: Достижения кардиологии, М., 1955, с. 153—184.
28. Marschall R., Shepherd I. Функции сердца у здоровых и больных. М., «Медицина», 1972. 235 с.
29. Rothlin E., Taeschler M. О действии сердечных гликозидов на обмен веществ миокарда.— В кн.: Достижения кардиологии, М., 1959, с. 185—291.
30. Selye H. The chemical prevention of the cardiac necrosis.— New York, 1959. 280 p.
31. Szent-Gyorgyi H. Биоэнергетика. М., 1960. 185 с.
32. Svec G. Фармакодинамика лекарств. Т. I, Братислава, 1968. 290 с.

Одесский медицинский институт

Поступила в редакцию
4.IV 1977 г.

Ja. B. Maksimovich, L. B. Aksel'rod, E. A. Legeda, A. I. Gajdenko,
A. A. Lukashenko, D. M. Sukolovskaja, O. I. Bogun

MODELLING AND EXPERIMENTAL THERAPY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN DOGS

Summary

The effect of potassium and magnesium nicotinates on changes in cardiogram and metabolism in the heart muscle was studied during the experiment on dogs with reproduced myocardial infarction. Derivatives of nicotinic acid are shown to possess the antiarrhythmic and cardiotonic effect.