



Э.В. Карнаух

Антистрессовая кардиопротекция



Министерство образования и науки Украины
Харьковский национальный медицинский университет

Э.В. Карнаух

Антистрессовая кардиопротекция

Монография

Харьков 2017

УДК 615.015.2.214:616.127-007.17-02:613.863

К 24

Рекомендовано ученым советом Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины (протокол №10 от 19.10.2017)

Рецензенты:

Я.А. Бутко – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии Национального фармацевтического университета МЗ Украины;

А.С. Кратенко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей практики– семейной медицины медицинского факультета Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина

К 24 Карнаух Э.В.

Антистрессовая кардиопротекция: монография. – Х: ТОВ «Планета-принт», 2017. – 117 с.

ISBN 978-617-7229-71-0

Монография посвящена актуальной проблеме современной медицины и обобщает результаты многолетних исследований – фармакологическая защита сердца от повреждающего действия эмоционально-стрессовых факторов и предотвращение развития миокардиодистрофий стрессового генеза с помощью антистрессовых препаратов (элеутерококк, феназепам, пирацетам, никотинамид). Подтверждена концепция Ф.З. Меерсона с соавт. о взаимоотношении стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем организма применительно к сердцу. Описаны ключевые механизмы повреждающего действия стресса на миокард. Показано, что именно принцип подражания естественным антистрессорным системам организма и проявился в кардиопротекторной активности изученных стресспротекторов. Целенаправленное применение изученных препаратов как кардиопротекторов в составе комплексной терапии патологии сердца стрессового генеза повысит эффективность терапии, улучшит качество жизни и структуру общей заболеваемости среди больных кардиологического профиля.

Монография рассчитана на широкий круг врачей различных специальностей, студентов, магистров, интернов и аспирантов медицинских вузов.

УДК 615.015.2.214:616.127-007.17-02:613.863

ISBN 978-617-7229-71-0

© Карнаух Э.В., 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных обозначений, символов, сокращений и терминов	4
Предисловие	6
Социально-медицинские аспекты эмоционального стресса и пути антистрессовой кардиопротекции	7
Патогенетический аспект кардиопротекторного действия антистрессовых препаратов	10
Рациональное использование собственных защитных стресс- лимитирующих возможностей организма — эффективный путь антистрессовой кардиопротекции	18
Кардиопротекторные свойства антистрессовых препаратов в условиях острого эмоционального стресса	24
1. Биоэлектрическая активность миокарда	28
2. Гемодинамические эффекты антистрессовых препаратов	31
3. Баланс тканевых катехоламинов в миокарде — антиадренергическая основа антистрессовой кардиопротекции	35
4. Электролитный обмен в миокарде	36
5. Энергетический обмен в миокарде	39
6. Антиоксидантные и гипOLIПИдемические свойства антистрессовых препаратов	42
7. Маркерная ферментативная активность стрессогенной деструкции и альтерации миокарда — энзимодиагностический критерий кардиопротекции	45
8. Влияние антистрессовых препаратов на субклеточные структуры кардиомиоцитов (морфофункциональная антистрессовая кардиопротекция по данным электронной микроскопии)	48
9. Влияние антистрессовых препаратов на свертывающую активность крови	61
10. Кардиопротекторные возможности антистрессовых препаратов в условиях сочетанной патологии сердца, потенцированной эмоциональным стрессом	65
10.1. Экспериментальная ишемия миокарда — питуитриновый коронарОспазм	65
10.2. Экспериментальная модель кальциевой аритмии	81
Заключение	102
Литература	108

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
АМФ	— аденозинмонофосфат
АОА	— антиоксидантная активность
АТФ	— аденозинтрифосфат
ALT	— аланинаминотрансфераза
AST	— аспарататаминотрансфераза
A-V	— атриовентрикулярная
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГТФ	— гуанидинтрифосфат
Г-6-ФДГ	— глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
КА	— кальциевая аритмия
КФК	— креатинфосфокиназа
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
МАО	— моноаминоксидаза
МДА	— малоновый диальдегид
МКД	— миокардиодистрофии
МОК	— минутный объем крови
НАД	— никотинамида адениндинуклеотид
НАДФ	— никотинамида адениндинуклеотида фосфат
НРиП	— нарушения ритма и проводимости
ОПСС	— общее периферическое сопротивление сосудов
ПГ	— простагландины
ПК	— питуитриновый коронароспазм
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
САС	— симпатикoadренaловaя система
СИ	— сердечный индекс

УИ	— ударный индекс
УОК	— ударный объем крови
ФАСС	— феномен адаптационной стабилизации структур
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	— центральная нервная система
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭС	— эмоциональный стресс

Во всех таблицах, содержащих фактический цифровой материал:

$M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение цифрового показателя, m — стандартная средняя квадратическая ошибка средней арифметической.

$n=6$ — количество животных в каждой группе исследования равно 6.

P — степень достоверности разницы сравниваемых результатов

с использованием критерия t Стьюдента — статистически достоверные при $P < 0,05$: * — по сравнению с контролем; ** — по сравнению с ЭС;

• — по сравнению с моделью сердечной недостаточности (ПК или КА);

•• — по сравнению с сочетанной патологией сердца, потенцированной острым эмоциональным стрессом (ЭС+ПК или ЭС+КА).

В электронных микрофотографиях:

МФ	— миофибриллы
М	— митохондрии
Г	— гликоген
ЭР	— эритроцит
ЭЦ	— эндотелиоцит
Я	— ядро
ЛС	— лизосома
ФС	— фагосома
Л	— липиды
ПВ	— пиноцитозные везикулы
СПР	— саркоплазматический ретикулум
КВ	— коллагеновые волокна
ПК	— просвет капилляра

ПРЕДИСЛОВИЕ



*Судьба послала испытания,
И я их все должна пройти!
Врагов – для опыта и силы,
Друзей – для жизни, для души...*

Элла Владимировна Карнаух – доцент кафедры фармакологии и медицинской рецептуры Харьковского национального медицинского университета, кандидат медицинских наук, имеет 20-летний стаж научно-педагогической работы и второе высшее образование по специальности «Педагогика высшей школы», квалификация «Преподаватель высших учебных заведений».

Основное направление научных интересов – изучение возможностей рациональной антистрессовой кардиопротекции при патологии сердца стрессового генеза. По научной проблеме фармакокоррекции стресса была профильным рецензентом трех кандидатских диссертаций, которые выполнялись на кафедре фармакологии и медицинской рецептуры ХНМУ. Была членом специализированного ученого совета К 64.600.05 в ХНМУ (01.01.2011 - 31.12.2012, Приказ ВАК Украины № 307 от 27.05.2010).

Представленная монография обобщает результаты многолетних исследований, выполненных в соответствии с приоритетным научно-исследовательским направлением «Фармакологическая коррекция неблагоприятных последствий стресса» (гос. регистрация № 01980002616), основные положения которых легли в основу кандидатской диссертации автора «Кардиопротекторные свойства препаратов, обладающих антистрессовым действием» по специальности 14.03.05 – фармакология (Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины, Киев, 2001).

СОЦИАЛЬНО-МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА И ПУТИ АНТИСТРЕССОВОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ

Научно-технический прогресс современного общества неразрывно связан со множеством социальных, психологических, физиологических, экологических, эмоциональных проблем, которые выдвигают все новые требования к организму человека, являясь современными факторами риска. Чрезмерная интенсификация жизни порождает развитие так называемых «болезней цивилизации», патогенетической основой которых является эмоциональный стресс (ЭС) и вызванное им отрицательное эмоциональное напряжение.

Психоэмоциональный стресс является причиной и отягощающим фактором развития большинства психосоматических патологий современного социума: психозы, неврозы, депрессии, бессонница, язвенно-дистрофические поражения желудочно-кишечного тракта, снижение иммунитета и предрасположенность к вирусным и другим инфекционным заболеваниям, онкопатология, неуклонно прогрессирующая аллергизация населения и аутоиммунные процессы, патологии костно-мышечной системы, гормональные и репродуктивные дисфункции, всевозможные сердечно-сосудистые заболевания.

Пагубное действие ЭС на генетический аппарат клеток организма приводит к врожденным нарушениям развития и формирования здоровья детей, что создает реальную угрозу нарушения генофонда человеческой популяции. ЭС стремительно «омолаживает» возникновение таких медико-социальных явлений общества, как алкоголизм, наркомания, суицидальность, инвалидизация, уменьшение продолжительности и качества жизни. В общесоциальных масштабах, наряду с другими глобальными проблемами (экологические, техногенные, военно-политические, духовно-личностные и прочие), именно ЭС стал проблемой выживания человечества. А поиск путей предотвращения его медико-социальных последствий, в том числе

лекарственная стресспротекция, приобрел острую социальную значимость [1-5]. Для сохранения в этих условиях жизне- и трудоспособности, человек должен адаптироваться к постоянным стрессорным ситуациям, трансформируя их повреждающее воздействие в тонизирующее, тренирующее жизненно важные системы функционирования, и в первую очередь — сердечно-сосудистую [6].

Характерно, что при стрессах различного генеза (эмоциональный, болевой, голодовой, иммобилизационный, алкогольный и прочие) показатели состояния сердечной деятельности четко совпадают с изменениями стрессорной ситуации. Наряду с центральной нервной системой (ЦНС), сердечно-сосудистая система отличается высокой реактивностью и играет первостепенную роль в адаптационных перестройках функционального состояния организма. При быстром течении стрессорных реакций именно сердечная деятельность является наиболее динамичным и информативным показателем изменений в целом организме [7-9]. Поэтому важнейшей задачей современной экспериментальной и клинической кардиологии является изучение проблем патогенеза, ранней диагностики, профилактики и лечения кардиоваскулярной патологии, в том числе и некоронарогенного, стрессового генеза [10-12].

Воздействие стрессорных факторов, даже на здоровое сердце, вызывает изменения метаболизма миокарда, определяемые как миокардиодистрофии (МКД) с характерными клиническими проявлениями в виде различного рода нарушений сократительной и насосной функций сердца. Вместе с этим, отмечается сходство патогенетических механизмов развития МКД стрессового генеза и основных заболеваний сердечно-сосудистой системы — ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, гипертонической болезни и атеросклероза. Это обуславливает развитие синдрома взаимного отягощения и значительно затрудняет своевременную диагностику и лечение этой сочетанной патологии. Особую настороженность вызывает тот факт, что на 1990 год смертность от заболеваний сердца составляла 29% от общей смертности населения, а к 2020

году, по оценкам экспертов ВОЗ, этот показатель возрастет до 36%. По статистике до 23% всей кардиоваскулярной патологии остается недиагностированной и, соответственно, нелеченной. [1; 8; 11-14].

Таким образом, патологию сердца стрессового генеза следует рассматривать как глобальную медико-социальную проблему современной медицины. Поэтому так важно своевременно и эффективно защитить сердце от повреждающего действия стресса, продлить стадию резистентности и предотвратить стадию истощения его компенсаторно-приспособительных возможностей. Для этого необходимо располагать эффективными средствами профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии стрессового генеза.

Как известно, наряду с ЦНС, именно сердечно-сосудистая система отличается высокой реактивностью и играет первостепенную роль в адаптационных перестройках функционального состояния организма, а ее показатели служат объективными критериями течения и прогноза стрессорного воздействия на весь организм [4-9; 11-15]. При этом, именно сердечная мышца испытывает наибольшее напряжение. Грубые изменения всех видов метаболизма характеризуются как МКД стрессового генеза и приводят к нарушению сократительной и насосной функций сердца при ЭС. К тому же в последнее время в литературе в контексте термина «стресспротекторы» все чаще используется термин «кардиопротекторы» [16-17].

Поскольку именно больные кардиологического профиля наиболее подвержены действию психоэмоциональных стрессорных факторов, а также, учитывая известное взаимоотношающее влияние стресса и основных заболеваний сердечно-сосудистой системы, то очевидна необходимость целенаправленного включения антистрессовых препаратов с кардиопротекторным действием в состав комплексной терапии патологии сердца. Изучению прямого защитного действия на сердце антистрессовых средств и экспериментальному обоснованию возможности использования их с лечебно-профилактической целью при патологии сердца стрессового генеза и посвящена представленная работа.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИСТРЕССОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы рассматриваются как интегральный ответ целостного организма на стрессовые воздействия, отражающий состояние эмоционально-коркового и вегетативно-метаболического уровней саморегуляции. Нарушения нейрогуморальной регуляции рассматриваются как закономерное звено патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, особенно миокардиодистрофий (МКД) стрессового генеза. Это связано с тем, что в основе нарушений сердечной деятельности и кровообращения при стрессе лежит разобщение взаимодействия стресс-реализующих (рис. 1) и стресс-лимитирующих (рис. 2) систем организма [7-8; 14-15; 17-20].

Стресс-реализующая система представлена центральным и периферическим компонентами, из которых первый в виде высших центров регуляции нервной деятельности человека (фронтальная кора, лимбическая система, ретикулярная формация) и сосудодвигательного центра (СДЦ), при перевозбуждении в условиях стресса приводит к дезорганизации высшей нервной деятельности и перегрузке сердечно-сосудистой системы. Второй, в виде стресс-индуцированной гиперфункции симпатико-адреналовой системы (САС), запускает целый ряд взаимосвязанных патологических процессов, которые опосредуют повреждающее действие стрессорных факторов на миокард, результатом чего и являются МКД стрессового генеза. Клинически они проявляются гемодинамическими нарушениями по типу артериальной гипертензии, коронароспазмом, расстройством микроциркуляции миокарда, тахиаритмией и изменением показателей ЭКГ (депрессия и инверсии зубца Т, ишемическим смещением сегмента S-T относительно изоэлектрической линии, изменением конфигурации и вольтажа других зубцов и интервалов, характеризующих нарушения ритма и проводимости сердца.

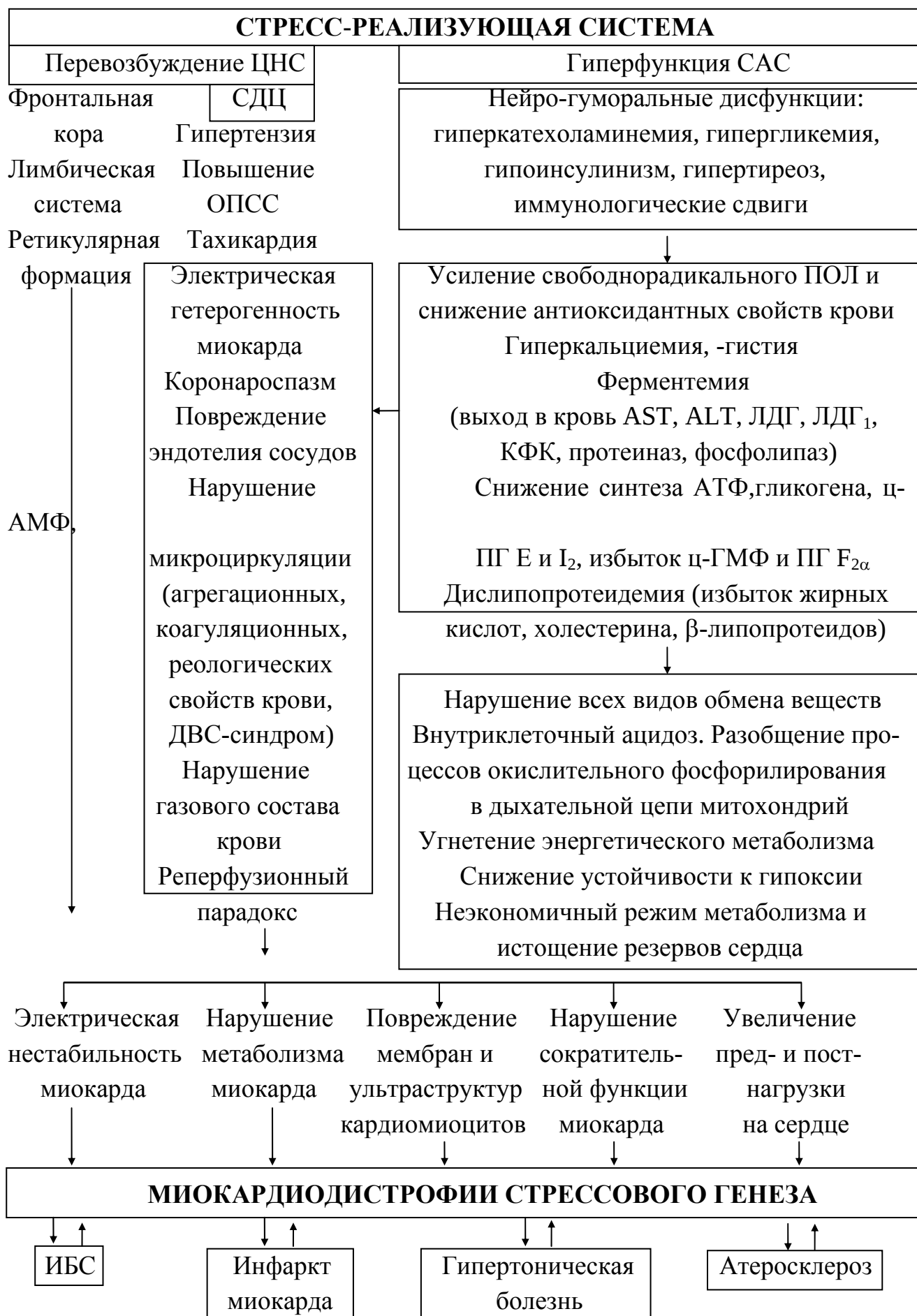


Рис. 1. Схема патогенеза миокардиодистрофий стрессового генеза

Эти изменения обусловлены расстройством всех видов обмена веществ в миокарде — катехоламинового, электролитного, липидного, углеводного, энергетического.

Особая роль принадлежит процессам свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются важным звеном нормального метаболизма. Они необходимы для сохранения структурности, эластичности и процессов самообновления мембран, определяют функционирование всех мембраносвязанных структур и активность липидозависимых ферментативных реакций. Реакции ПОЛ характеризуются образованием гидро- и циклоперекисей липидов в результате дегидрирования ненасыщенных высших жирных кислот и соединения с кислородом образовавшегося свободного радикала, которые необходимы для биосинтеза ряда гормонов и медиаторов (прогестерона, ПГ Е), участвуют в гидроксилировании холестерина при образовании кортикостероидов. В то же время, активация ПОЛ при различных патологических состояниях (длительное действие прооксидантов, гипоксия, гипероксия, неадекватная физическая нагрузка, все виды стресса) может привести к повреждению мембран и клеточных структур [23-25]..

Стресс-индуцированному усилению реакций свободно-радикального ПОЛ клеточных мембран принадлежит особая роль в патогенезе МКД [12; 14;; 18-20]. Г. Селье называл продукты ПОЛ “первичными медиаторами стресса” [6]. Образующиеся гидроперекиси и свободные радикалы, изменяя физико-химические свойства фосфолипидов, повреждают мембраны, снижают активность липидозависимых мембранно-связанных ферментов, к которым относятся основные жизненно важные ферменты ионного транспорта (Na^+ -, K^+ -АТФазы), белки каналобразующих единиц, ферменты дыхательной цепи митохондрий, аденилатциклаза, моноаминоксидаза. Продукты ПОЛ изменяют мембранорецепторные системы клетки с развитием катехоламинового дисбаланса с преобладанием адреналина в тканях [26], активируют протеолитические и лизосомальные ферменты [27]. Кардиомиоциты насыщаются ионами Ca^{2+} , что обуславливает снижение энергетического

потенциала миокарда в виде истощения запасов основных макроэргических веществ — гликогена, АТФ и снижения эффективности окислительного фосфорилирования [28]. Это может привести к выраженным деструктивным изменениям и даже повреждению ДНК клеточных ядер [8].

В физиологических условиях процессы ПОЛ жестко регулируются системой эндогенных антиоксидантов. Они представлены каталазами, супероксиддисмутазой, глутатионпероксидазой, α -токоферолом, простагландинами классов E и I₂. Антиоксидантная активность (АОА) липидов плазмы крови находится в динамическом равновесии с активностью реакций ПОЛ, обеспечивая антиокислительный гомеостаз. Его нарушения характеризуются развитием свободнорадикальных повреждений мембранных компонентов клеток, тканей, органов и организма в целом. Характер изменений в системе ПОЛ-АОА отражает интенсивность, течение и прогноз вызвавшего эти изменения патологического процесса [14; 23-24].

Характерной чертой стрессовой реакции являются мобилизация и перераспределение энергетических и структурных ресурсов организма, которые проявляются не только усилением реакций ПОЛ, но и активацией протеолиза. Это обусловлено нарушением баланса между активностью протеиназ и их ингибиторов под влиянием адреналина. Именно протеиназам принадлежит ведущая роль в разрушении белковых структур клеток и тканей. В условиях стресса это может привести к резкому снижению сократительной функции сердца. Ингибиторы протеолиза, как звено стресс-лимитирующей системы, ограничивают агрессию протеолитических ферментов. Это способствует сохранению клеточных популяций, гранул гликогена, аппарата Гольджи, саркоплазматического ретикулума, предупреждает разрушение митохондрий [27]. Поэтому поддержание баланса в системе протеиназы — ингибиторы протеиназ способствует сохранению структурной целостности кардиомиоцитов, что особенно важно в условиях стресса для обеспечения электрической стабильности миокарда.

В структуре патогенеза МКД стрессового генеза важное значение имеет стимулирующее влияние адреналина и ионов Ca^{2+} на свертывающую систему крови [29-31]. Эта закономерность сформировалась в процессе эволюции как защитный механизм предотвращения кровопотери при возможных повреждениях в экстремальных ситуациях. Но в современных условиях все большее влияние на человека оказывает психоэмоциональный стресс, повреждающее действие которого реализуется через психосоматические механизмы и не сопровождается обширными повреждениями с выраженной кровопотерей. Поэтому гиперкоагуляцию в условиях стресса следует рассматривать как звено стресс-реализующей системы [14; 20; 31].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования связывают наличие электрической нестабильности миокарда с синдромом «высокой вязкости крови», который включает в себя повышение агрегационных и коагуляционных свойств крови в коронарных сосудах. В крайне тяжелых случаях, особенно на фоне выраженной гиперкатехоламинемии, что имеет место при стрессе, даже может развиваться ДВС-синдром. Такая гиперкоагуляция создает условия для повышенного тромбообразования и нарушения коронарного кровообращения в миокарде. Биохимической основой этого процесса в условиях ЭС является адренергическая активация тромбоцитарных функций путем стимуляции α_2 -адренорецепторов мембран тромбоцитов в сочетании с дисфункцией сосудистого эпителия. Это приводит к избыточному синтезу агрессивных классов простагландинов — тромбоксана A_2 , ПГ $\text{F}_{2\alpha}$, и уменьшению протекторных классов ПГ E и ПГ I_2 .

В здоровом организме образование простациклина (ПГ I_2) сосудистым эндотелием и тромбоксана A_2 тромбоцитами происходит с преобладанием ПГ I_2 , что обеспечивает физиологические коагуляционные свойства крови и исключает спонтанное тромбообразование. В условиях стресса адренергическое повреждение через кальциевый механизм инициирует свободнорадикальное ПОЛ, маркером которого служит нарастание уровня

МДА. Как известно, ионы Ca^{2+} , являясь IV фактором свертывающей системы крови [28], еще обладают и прямым стимулирующим влиянием на образование тромбоксана A_2 из арахидоновой кислоты путем активации мембранных фосфолипаз. Также уровень одного из конечных метаболитов ПОЛ — малонового диальдегида (МДА), положительно коррелирует с результатами радиоиммунологического определения метаболитов тромбоксана A_2 и ПГ I_2 — тромбоксана B_2 и 6-кето-ПГ $\text{F}_{2\alpha}$ при стрессовых состояниях [18]. Поэтому повышение уровня МДА можно считать маркером избыточного синтеза тромбоксана A_2 и дефицита протекторных ПГ I_2 и ПГ Е, что и приводит к сужению сосудов, активации тромбоцитарных функций и повышению агрегационных и коагуляционных свойств крови в условиях эмоционального стресса. Кроме того, некоторое сгущение крови еще обусловлено стимулирующим влиянием адреналина на α_1 -адренорецепторы, заложенные в капсуле селезенки. Сокращение ее трабекул приводит к массивному выбросу депонированных форменных элементов крови в общий кровоток, что повышает вязкость крови и затрудняет капиллярное кровообращение [29-31]..

Таким образом, рассмотренные нарушения составляют патофизиологическую основу развития МКД стрессового генеза. При этом возможен и синдром взаимного отягощения между механизмами развития МКД и патогенезом таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь и атеросклероз. В неадаптированном или незащищенном сердце все эти механизмы могут обусловить переход обратимых изменений в необратимые, что может привести к выраженному снижению сократительной функции миокарда и прогрессированию сердечной недостаточности.

Стресс-лимитирующая система организма (рис. 2) ограничивает повреждающее действие стрессорных факторов на ткани и органы [7-8; 14-15; 17-20]. Ее центральная часть представлена холин-, дофамин-, ГАМК-, серотонинергическими и опиатными системами, а также их эндогенными лигандами, которые структурно тоже имеют отношение к корковым

анализаторам, лимбической системе и ретикулярной формации. Активизируясь, эти системы защищают центральные уровни регуляции сердечной деятельности от функционального перенапряжения в ответ на действие стрессовых факторов. Периферическим звеном стресс-лимитирующей системы служат такие естественные регуляторы метаболизма, как антиоксиданты, протекторные простагландины классов E и I₂, система адениловых нуклеотидов (аденозин, АТФ, ц-АМФ), кортикостероиды, регуляторы ионных каналов, ингибиторы протеолиза и аутолиза.



Рис. 2. Основные механизмы защиты сердца в условиях эмоционального стресса

В своей совокупности центральное и периферическое звенья стресс-лимитирующей системы организма формируют симптомокомплекс, который Ф.З. Меерсон с соавторами определили как феномен адаптационной стабилизации структур (ФАСС) миокарда [32]. Его развитие приводит к стабилизации мембран, ограничению ферментемии и поддержанию ионного гомеостаза и внутриклеточной рН. Вместе с тем, повышается активность ферментов дыхательной цепи митохондрий, нормализуются процессы свободнорадикального ПОЛ клеточных мембран, восстанавливается энергетический потенциал миокарда и все виды его метаболизма. Это в свою очередь обеспечивает восстановление белковых структур актомиозинового комплекса кардиомиоцитов, реологических свойств крови, повышает резистентность миокарда к токсическим концентрациям катехоламинов, ионов Ca^{2+} и реперфузии, что в целом реализует мембранопротекторный и цитопротекторный эффекты. В результате сохраняется сократительная и насосная функции сердца, восстанавливаются трофика и все виды нарушенного стрессом метаболизма миокарда, улучшаются показатели интра- и экстракардиальной гемодинамики, выравнивается ритм сердечной деятельности (рис. 2).

В случае неадекватного реагирования процессов стресс-лимитирующей системы или их функциональной и/или органической недостаточности, организм оказывается неспособным защищаться и сдерживать своими силами развитие патологической стресс-реакции. Это приводит к повреждению в первую очередь наиболее уязвимых систем и органов, каким является сердце.

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОБСТВЕННЫХ ЗАЩИТНЫХ СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА — ЭФФЕКТИВНЫЙ ПУТЬ АНТИСТРЕССОВОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ

Руководствуясь важнейшим положением клинической медицины о рациональном использовании собственных защитных реакций и возможностей организма, мы сосредоточили поиск кардиопротекторных препаратов среди средств, механизм действия которых сопряжен с физиологическими стресс-лимитирующими механизмами, свойственными организму (рис. 3). Эти реакции мобилизуют центральные, вегетативные, гормонально-метаболические и биоэнергетические процессы на всех уровнях организации: системном, органном, тканевом, клеточном, субклеточном, молекулярном. Принцип подражания естественным антистрессорным системам организма путем введения их метаболитов или синтетических аналогов является перспективным в отношении метаболической защиты сердца и предупреждения его стрессорного повреждения путем блокады определенных звеньев патогенеза МКД стрессового генеза [7-8; 14-15; 17-20].

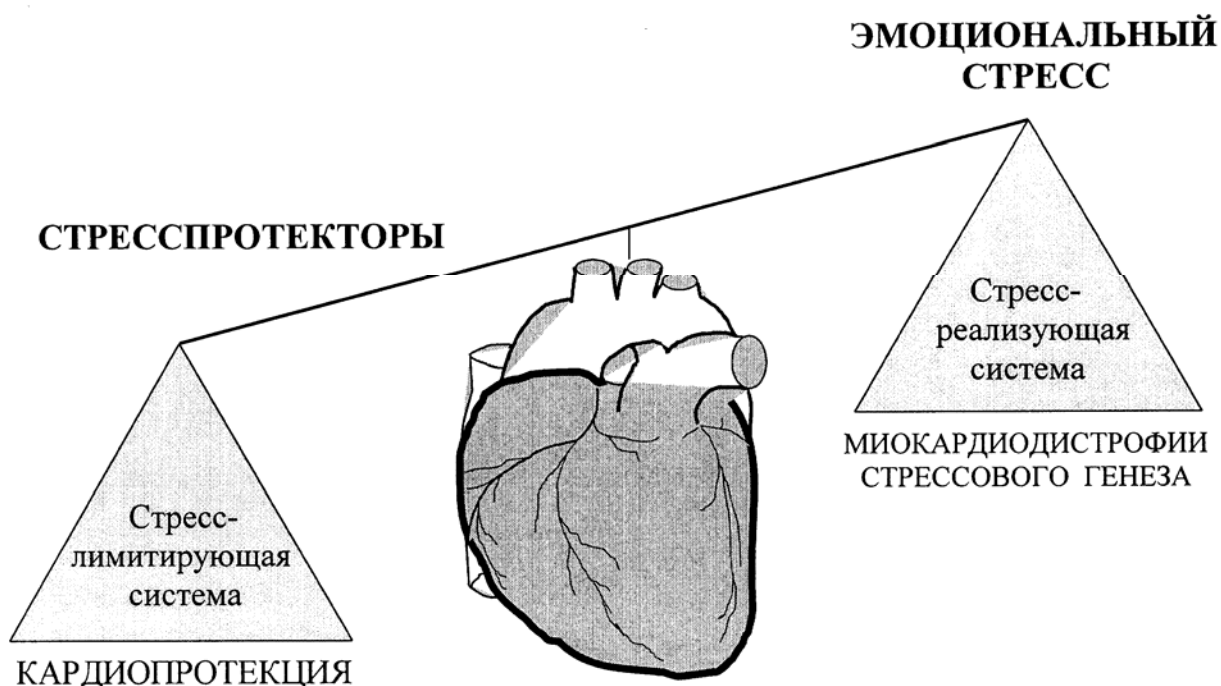


Рис. 3. Принцип антистрессовой кардиопротекции: стресспротекторы усиливают проявления эндогенной стресс-лимитирующей системы и ограничивают реакции стресс-реализующей системы на сердце

Из числа известных стресспротекторов наиболее широким спектром центральных и метаболических защитных эффектов обладают растительные адаптогены, транквилизаторы, ноотропы и метаболиты триптофана. Поэтому к исследованию возможных кардиопротекторных свойств были приняты основные представители этих фармакологических групп с клинически уже доказанным антистрессовым действием в эффективных терапевтических дозах — элеутерококк, феназепам, пирацетам и никотинамид.

Такие средства выгодно отличаются широким спектром центральных и периферических защитных механизмов для ЦНС и исполнительных органов в условиях стресса, особенно сердечно-сосудистой системы. Они стимулируют естественные физиологические механизмы защиты путем нормализации функций саморегуляции, мобилизации вегетативных защитных реакций, а также приводя в соответствие с функциональным состоянием жизненно важных органов гормонально-метаболические и биоэнергетические процессы. При этом, они являются средствами не только патогенетической, но и этиотропной терапии заболеваний стрессового генеза. По сравнению со стресспротекторами, традиционные препараты, применяемые при патологии сердца (противоаритмические, антигипертензивные, антиангинальные, антагонисты кальция, гиполипидемические и др.), часто служат средствами преимущественно симптоматической терапии, характеризуются непродолжительным и нестойким действием и имеют серьезные побочные эффекты [8; 12; 21-22; 33].

Как стресспротекторы, исследованные нами препараты, прежде всего, усиливают проявления центрального компонента стресс-лимитирующей системы в виде психопротекторного и цереб्रोэнергетического действия. Эти препараты восстанавливают баланс медиаторов-моноаминов в ЦНС, повышают содержание в мозгу РНК, белков, циклических нуклеотидов, макроэргов и сульфгидрильных групп, оказывают антигипоксическое и антиоксидантное действие, усиливают интенсивность тканевого дыхания и метаболизм в ЦНС,

повышают порог чувствительности к стрессовым воздействиям [10-12; 14; 17-22; 33].

Растительный адаптоген **Элеутерококк** (рис. 4) реализует эти механизмы благодаря структурному сходству с ферментами, витаминами и другими биологическими метаболитами политропного общетонизирующего и неспецифического общеукрепляющего действия, повышая выносливость и устойчивость организма к любым неблагоприятным воздействиям, особенно в экстремальных условиях ЭС. Все эти качества в сочетании с чрезвычайно низкой токсичностью делают элеутерококк препаратом социальной значимости и стратегическим резервом для здоровья человека. Из всей группы растительных адаптогенов именно элеутерококк входит в состав индивидуальной аптечки космонавтов.



Рис. 4. Элеутерококк колючий (*Eleutherococcus senticosus*)

Особую группу психотропных стрессзащитных средств составляют транквилизаторы (анксиолитики, атарактики), действующие на центральное звено стресс-лимитирующей системы организма путем взаимодействия с бензодиазепиновыми рецепторами в лимбических структурах и ретикулярной формации, что приводит к увеличению активности находящихся в тесной связи с ними ГАМК-ергических систем. А тормозное влияние ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) на функции ЦНС реализуется посредством повышения проводимости нейрональных мембран для ионов хлора через хлор-ионофор. Это приводит к угнетению адренергических систем, изменению активности норадреналина и серотонина, которые играют важную роль в регуляции сна, различных пароксизмальных состояний и стрессовых реакций. В основе антиневротического и стрессзащитного действия высокоактивного представителя транквилизаторов бензодиазепинового ряда **Феназепама** (рис. 5) также лежит способность снимать психо-эмоциональное напряжение,

состояние тревоги, страха, беспокойства, что и повышает устойчивость организма к отрицательным психоэмоциональным и стрессовым воздействиям.

Это согласуется с современными представлениями о модулирующем действии ГАМК-ергических систем как на двигательные центры, так и на вегетативные центры, регулирующие деятельность сердца [16; 22; 33-35].



Рис. 5. Феназепам (*Phenazepam*)
7-бром-5-(орто-хлорфенил)-2,3-
дигидро-1H-1,4-бензодиазепин-2-он

К центральным средствам метаболитотропной терапии также относятся ноотропы, которые улучшают ассоциативные функции коры головного мозга за счет усиления энергетического обеспечения окислительно-восстановительных реакций различных видов клеточного обмена путем увеличения скорости оборота АТФ. Это достигается улучшением кровоснабжения головного мозга и доставкой к нему необходимых метаболитов. Выгодной отличительной особенностью ноотропов является их способность повышать устойчивость нервных клеток к гипоксии — антигипоксическое действие. На основе церебропротекторного, психоэнергетического и антиоксидантного действия ноотропы проявляют стрессзащитный эффект, способствуя оптимальному уровню функционирования центрального звена регуляции всего организма, в том числе и сердечной деятельности, что сохраняет «качество жизни» в условиях ЭС.

Основной представитель группы ноотропных средств **Пирацетам** (Ноотропил, Пирамем) является циклическим производным ГАМК, содержащим кольцо пирролидона с ГАМК-миметическим действием, родоначальник семейства так называемых «рацетамов» (рис. 6).

Известно три типа рецепторов, опосредующих физиологическое действие ГАМК не только на структуры ЦНС, но и на внутренние органы, включая сердце и сосуды — ГАМК_A, ГАМК_B и ГАМК_C. Нейротрансмиссерная функция

ГАМК реализуется через ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторы. Общее количество идентифицированных подтипов ГАМК-рецепторов к настоящему времени превысило 500. Более изучены ГАМК_A-рецепторы. Их гликопротеиновый комплекс состоит из 5 субъединиц, принадлежащих к определенному типу с подтипами — α_{1-6} , β_{1-4} , λ_{1-4} , δ и ρ_{1-2} . Полагают, что α -субъединица структурно связывается бензодиазепинами (например, Феназепамом), а β -субъединица — ГАМК и ее агонистами (например, Пирацетамом)

Кардиоваскулярные эффекты ноотропов также обусловлены угнетением центральных адренергических структур на уровне паравентрикулярных ядер гипоталамуса и вазопрессорной зоны продолговатого мозга через ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторы. В сердце наибольшее количество ГАМК содержится в синусовом узле и регулирует его работу

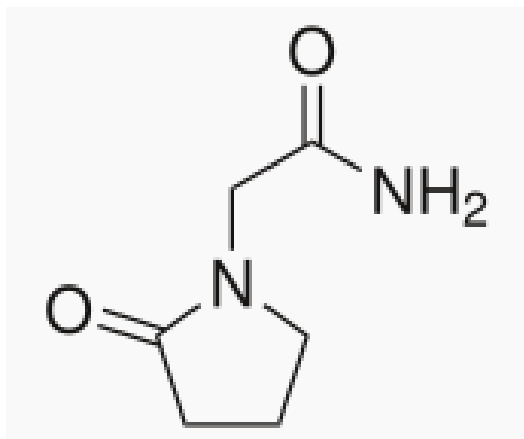


Рис. 6. Пирацетам (*Piracetamum*)
2-оксо-1-пирролидинацетамид

через ГАМК_A-рецепторы — подавляется активность адренергических нейронов синусового узла в связи со стимуляцией холинергических нейронов и усилением выделения ацетилхолина.

В ушках предсердий ГАМК_B-рецепторы опосредуют угнетающее действие ГАМК на выделение норадреналина. Благодаря этим механизмам Пирацетам проявляет высокую эффективность при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом, а при патологии сердца стрессового генеза достаточных исследований еще не проводились [16; 22; 33-36].

В последнее время большое внимание уделяется роли серотонинергической системы в регуляции стрессорной реакции [7-8; 12; 16; 20; 37]. В этом плане интерес представляет **Никотинамид** — конечный метаболит обмена аминокислоты триптофана по серотониновому пути

превращения путем ингибирования триптофанпирролазы и в качестве кофермента триптофангидролазы (рис. 7). Являясь активным компонентом ферментов-переносчиков ионов H^+ для НАД и НАДФ, которые входят в состав огромного числа различных дегидрогеназ, и повышая синтез протекторного ПГ Е и цАМФ, никотинамид участвует почти во всех метаболических и окислительно-восстановительных процессах [22; 33].

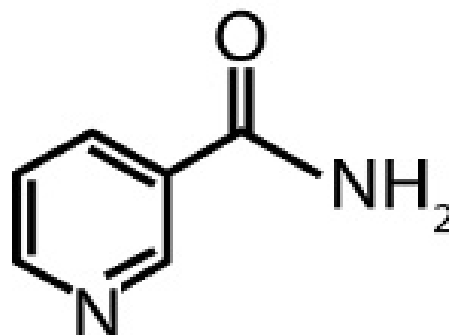


Рис. 7. Никотинамид (*Nicotinamidum*)
3-Пиридинкарбоксамид,
амид никотиновой кислоты

Кроме того, обнаружено сродство никотинамида к лигандам центральных бензодиазепиновых рецепторов, опосредующим эффекты ГАМК, ноотропов и транквилизаторов [38]. В сочетании с выраженными антиоксидантными свойствами это и определяет роль никотинамида как стресспротектора и метаболического корректора последствий повреждающего действия стресса на организм, способного подавлять активность стресс-реализующей системы. Именно эти центральные стресс-лимитирующие механизмы защищают высшие уровни регуляции сердечной деятельности от функционального перенапряжения и истощения в условиях ЭС [12; 16; 18-20; 34-37].

Таким образом, в отношении метаболической защиты и предупреждения стрессовых повреждений сердца и других органов перспективным является использование таких природных метаболитов антистрессовой системы организма, как ГАМК, эндогенных нейропептидов (энкефалинов, эндорфинов, субстанции Р), антиоксидантов, антигипоксантов, мембраностабилизаторов, ингибиторов липаз, фосфолипаз и протеиназ, простагландинов Е и I_2 , активаторов синтеза АТФ, аденозина и гликогена, блокаторов Ca^{2+} -каналов. Применение любого из этих факторов или их синтетических аналогов означает блокаду определенных звеньев патогенетической цепи стрессорного повреждения внутренних органов. Это может быть патогенетической основой профилактики и лечения МКД стрессового генеза.

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА АНТИСТРЕССОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Наиболее реалистичной и информативной моделью острого ЭС традиционно считается предложенная Ф.П. Ведяевым модель нейрогенного стресса «Конфликт афферентных раздражений» [39]. На этой экспериментальной модели наглядно подтверждается концепции Ф.З. Меерсона с соавторами [31-32] о взаимоотношении стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем организма применительно к сердцу.

Теоретическим и экспериментальным подтверждением возможности эффективной фармакологической коррекции патологии сердца стрессового генеза с помощью антистрессовых препаратов, которые ограничивают повреждающее действие стресс-реализующих факторов с одновременным усилением собственных эндогенных стресс-лимитирующих механизмов, и является представленная работа. [11-12; 14; 18-20]

Согласно методике и дизайну исследования, каждая опытная группа крыс помещается в специально смонтированную камеру, где животные подвергаются последовательному нерегулярному раздражению светом (электрическая лампочка 300 Вт, 5-20 с.), звуком (электрический звонок 60 дБ, 5-15 с.) и электрическим током (прямоугольные электрические импульсы, 60 В, 50 Гц, 5-15 мс), раздражители включаются автоматически и несистематически по заданной программе в случайной последовательности в течение 4 часов 2 дня подряд.

Для выявления потенциально возможных кардиопротекторных свойств препаратов, обладающих клинически доказанным антистрессовым действием, в эксперименте изучено их влияние на состояние сердца и гемодинамики в условиях указанной модели острого ЭС. Все препараты отечественного производства, вводились однократно на второй день моделирования ЭС за 1-1,5 часа до окончания стрессирования в эффективных терапевтических дозах,

апробированных во многих других фундаментальных экспериментальных работах: элеутерококк — 0,5 мл/кг внутривенно через зонд (водный раствор получали после отгонки спирта из официального 40% спиртового экстракта выпариванием на водяной бане на 1/2 от объема и доведением дистиллированной водой до исходного объема); феназепам — 2,5 мг/кг внутривенно через зонд; пирацетам — 200 мг/кг подкожно; никотинамид — 50 мг/кг внутривенно через зонд.

Опыты проведены на 340 половозрелых крысах линии Вистар обоего пола с массой тела 150,0-250,0 г. Содержание и использование в экспериментах животных соответствовало требованиям «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Strasbourg, 18.03.1986, Директива ЕС 86/609/ЕЭС; Strasbourg, 22.09.2010, Директива N 2010/63/ЕС) и с соблюдением требований международной и отечественной биоэтики (Методичні рекомендації Державного експертного центру МОЗ України) [40-42].

Опыты проводились в первой половине дня, что, по данным литературы, согласуется с зависимостью основных фармакокинетических параметров и фармакологической активности принятых к исследованию препаратов от циркадных ритмов [43-44].

Соответственно дизайну исследования и условиям этой серии опытов, экспериментальные животные были разделены на 6 групп по 6 особей в каждой. 1 группа — интактные крысы, которые содержались в свободном поведении в условиях вивария и служили контролем. 2 группа — животные, подвергавшиеся воздействию острого ЭС. 3-6 группы крыс — моделирование ЭС на фоне введения за 1-1,5 часа до окончания стрессирования одного из антистрессовых препаратов.

Поскольку основные патогенетические звенья, воспроизводящие и ограничивающие стрессовое воздействие на сердце, находят наиболее полное отражение в функционально-энергетическом, медиаторном и биохимическом состоянии миокарда, это фактически и определяет высокую чувствительность

сердца к эмоционально-стрессовым факторам риска и клиническое проявление провоцируемой ими патологии именно со стороны сердечно-сосудистой системы. Именно по этим основным критериям функционального состояния сердца и гемодинамики с использованием традиционных электрофизиологических, биохимических, электронно-микроскопических и статистических методов исследования оценивалось защитное влияние антистрессовых препаратов на сердце в условиях острого ЭС (рис. 8):

1. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА — данные ЭКГ, интегральной реографии и тонометрии (УОК, МОК, СИ, УИ, АД, ОПСС)
2. МЕТАБОЛИЗМ МИОКАРДА: — катехоламиновый (адреналин, норадреналин в миокарде и их соотношение) — электролитный (Ca^{2+}, K^+, Na^+ в миокарде и сыворотке крови) — энергетический (АТФ и гликоген в миокарде, сывороточная активность КФК) — липидный (β- и пре-β-ЛП в сыворотке крови, МДА в миокарде и сыворотке крови, общая антиокислительная активность липидов плазмы крови) — активность протеиназ в миокарде и сыворотке крови — сывороточная активность общей ЛДГ и ЛДГ₁
3. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОМИОЦИТОВ — трансмиссионная электронная микроскопия
4. СОСТОЯНИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ — данные электрокоагулографии, степень агрегации тромбоцитов, протромбиновое время плазмы

Рис. 8. Основные показатели кардиопротекторного действия антистрессовых препаратов

Основные показатели сердечно-сосудистой системы исследовались сразу после окончания стрессирования, что соответствует времени наиболее выраженного стрессорного напряжения и периоду максимального действия выбранных нами антистрессовых препаратов согласно их фармакокинетическим особенностям [17-22; 33; 43-45].

Все экспериментальные данные получены на аппаратуре, которая регулярно контролировалась метрологически. Первичный цифровой материал обработан общепринятыми в медико-биологических исследованиях методом вариационной статистики. Для оценки достоверности полученных результатов (Р) использован критерий t Стьюдента и наблюдавшиеся изменения

расценивались как статистически достоверные при $P < 0,05$. Нормализующее влияние стресспротекторных препаратов на исследованные показатели функционального состояния сердца в условиях ЭС расценивалось как проявление антистрессового кардиопротекторного действия.

Как известно, воздействие ЭС на фоне уже имеющейся кардиоваскулярной патологии, вследствие развития синдрома взаимного отягощения приводит к резкому прогрессированию сердечной недостаточности, вплоть до ее декомпенсации [1; 9-15; 17-21; 31]. Поэтому, представляло интерес дополнительно изучить кардиопротекторные возможности антистрессовых препаратов в условиях сочетанной взаимоотягощенной патологии сердца стрессового и нестрессового генеза. Для этой цели в дизайне исследования были усложнены условия опытов потенцированием эмоциональным стрессом модельной патологии сердца (сердечной недостаточности) в виде ишемии миокарда и аритмии [40; 42].

Для воспроизведения обратимой ишемии миокарда у крыс выбрана модель коронарораспазма путем внутрибрюшинного введения ампульного раствора питуитрина (5 ЕД в 1 мл) из расчета 10 ЕД/кг — питуитриновый коронарораспизм (ПК). Экспериментальную аритмию сердца моделировали путем внутрибрюшинного введения 10 % ампульного раствора кальция хлорида из расчета 500 мг/кг — кальциевая аритмия (КА). В этих сериях опытов все животные были разделены на 7 групп по 6 особей в каждой. 1 группа — интактные крысы (контроль). 2 группа — модель сердечной патологии без ЭС. 3 группа — воспроизведение сердечной патологии сразу после окончания стрессирования (ЭС+ПК; ЭС+КА). 4-7 группы — модельная патология сердца на фоне ЭС с предварительным (за 1-1,5 часа до исследования) введением одного из стресспротекторов в принятых к исследованию дозах. Изменения сердечной деятельности и гемодинамики рассматривались в динамике. При этом, по данным ЭКГ отмечались сроки развития сердечной недостаточности и определялся период наиболее выраженных изменений функций сердца в сериях опытов с ПК и КА. И именно в эти сроки проводились электрофизиологические и биохимические исследования.

1. БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА

Биоэлектрическая активность миокарда является наглядным и очень информативным критерием структурно-функционального состояния сердца, традиционно регистрируется электрокардиографическим методом. Характерные изменения зубцов и интервалов электрокардиограммы (ЭКГ) служат прямыми или косвенными диагностическими критериями даже самых ранних нарушений ритма и проводимости, которые возникают вследствие нарушений электрогенеза на фоне изменений в кардиомиоцитах и проводящей системе сердца. Поэтому, учитывая изложенные выше теоретические предпосылки и прогнозируя перспективность не только косвенного, но и прямого кардиопротекторного влияния антистрессовых препаратов, первым этапом по дизайну исследования была изучена именно биоэлектрическая активность сердца, которую регистрировали на электрокардиографе "Салют" во II стандартном отведении с использованием игольчатых электродов (скорость лентопротяжки 50 мм/с, калибровочный импульс 10 мм = 1 мВ) [46].

Результаты проведенного исследования показывают, что у контрольных крыс ритм сердца синусовый, правильный, все зубцы и интервалы ЭКГ имеют правильную конфигурацию и полярность. ЧСС составляет $316,33 \pm 5,61$ уд/мин, интервал P-Q — $0,052 \pm 0,0009$ с, амплитуда зубца R составляет $0,38 \pm 0,034$ мВ. Зубец T всегда положительный, симметричный, его амплитуда составляет $0,13 \pm 0,017$ мВ. Сегмент S-T расположен на изоэлектрической линии.

ЭС вызывает выраженные нарушения биоэлектрической активности миокарда. Как видно из представленных рис. 9 и табл. 1, электрическая нестабильность проявляется развитием тахикардий. ЧСС у стрессированных крыс достоверно возрастает на 35%. При этом характерными изменениями ЭКГ являются депрессия и инверсия зубца T, и у 83% — ишемическое смещение сегмента S-T относительно изоэлектрической линии. Также характерно, что из числа зубцов и интервалов ЭКГ, именно зубец T подвержен наибольшим изменениям (рис. 9), который в условиях ЭС становится плоским,

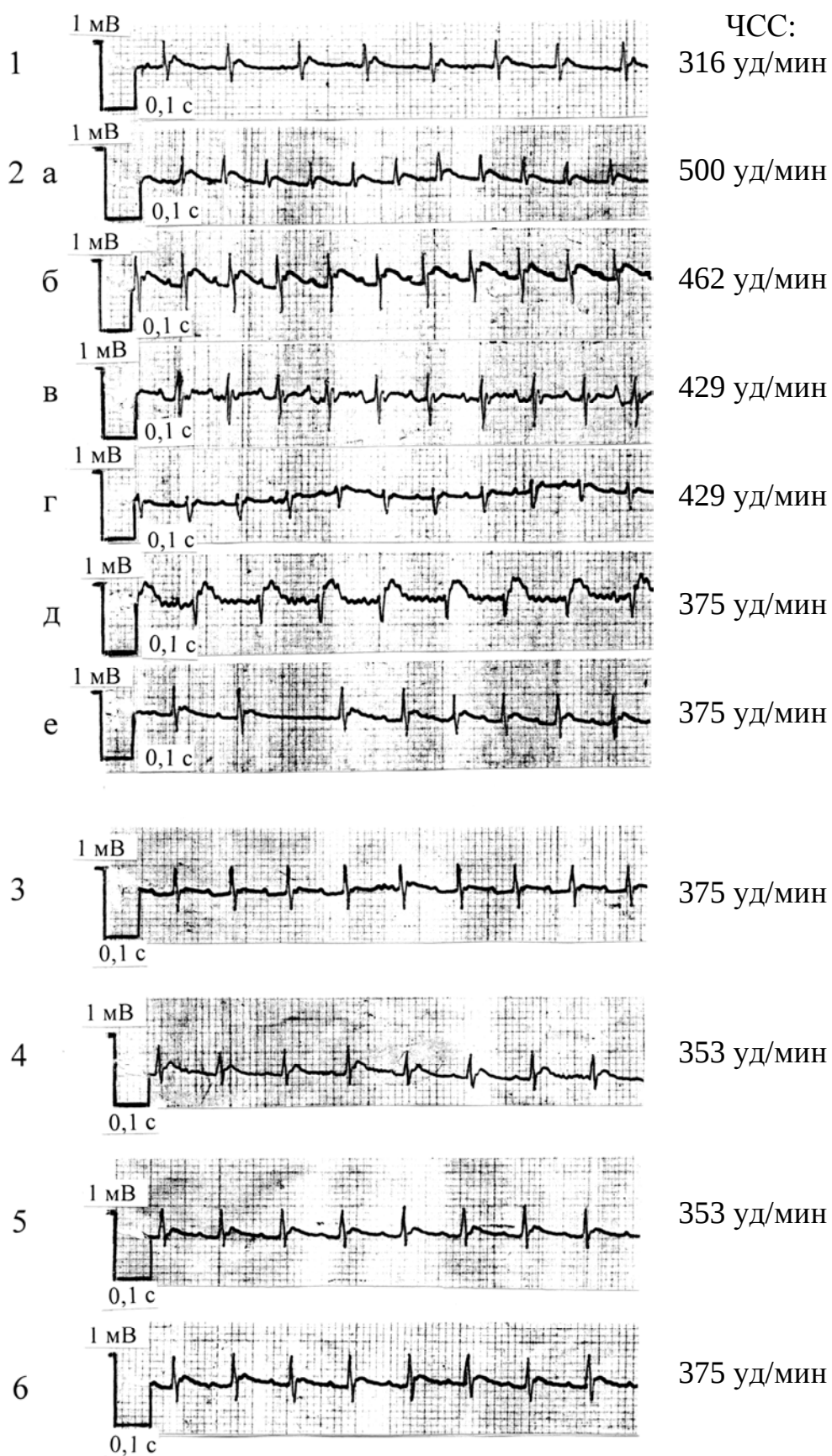


Рис. 9. Биоэлектрическая активность миокарда по данным ЭКГ:

1 – контроль	3 – элеутерококк+ЭС	5 – пирацетам+ЭС
2 – ЭС	4 – феназепам+ЭС	6 – никотинамид+ЭС

(а-е) – индивидуальные проявления

двухфазным, отрицательным (2в), несимметричным (2а-в, 2е) и даже высоким куполообразным типа "коронарного" (2д). На ЭКГ регистрируются транзиторные желудочковые экстрасистолы, удлинения интервала P-Q, деформации комплекса QRS и двухфазный зубец R, что свидетельствует о нарушении процессов возбуждения и сокращения предсердий и желудочков сердца.

Таблица 1

Кардиальные эффекты антистрессовых препаратов по данным ЭКГ ($M \pm m$, $n=6$)

Условия опыта	ЧСС, уд/мин	Амплитуда зубца Т, мВ	Интервал P-Q, с	Амплитуда зубца R, мВ
Контроль ЭС	316,33±5,61 428,33±21,25*	0,13±0,017 0,24±0,056 ($n=4$)*; 0,09±0,010 ($n=2$)*	0,052±0,0009 0,052±0,0043	0,38±0,034 0,43±0,136
Элеутерококк+ЭС	367,67±3,23**/*	0,12±0,019**	0,053±0,0034	0,31±0,026
Феназепам+ЭС	374,67±27,54*	0,10±0,012**	0,047±0,0034	0,26±0,026
Пирацетам+ЭС	364,50±21,93*	0,12±0,012**	0,056±0,0026	0,44±0,063
Никотинамид+ЭС	353,67±7,14**/*	0,13±0,009**	0,056±0,0017	0,36±0,059

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $P < 0,05$ по сравнению с ЭС

Предварительное введение антистрессовых препаратов выраженно улучшает биоэлектрическую активность сердца в условиях ЭС, причем, в этой серии опытов наиболее информативными показателями являются ЧСС, амплитуда зубца Т и расположение сегмента S-T относительно изоэлектрической линии, а амплитуда зубца R и интервал P-Q достоверно не изменяются. У всех животных сохраняется правильный синусовый ритм сердца и отмечается нормализация амплитуды зубца Т. На фоне никотинамида и элеутерококка регистрируется статистически достоверное снижение ЧСС по сравнению с ЭС — на 23% и 19% соответственно. Феназепам и пирацетам статистически достоверно не влияют на ЧСС в условиях ЭС. В отличие от других исследованных стресспротекторов, феназепам у всех животных устраняет ишемическое смещение сегмента S-T относительно изоэлектрической линии. На фоне элеутерококка, пирацетама и никотинамида у 33%, 50% и 67% животных соответственно все-таки сохраняется ишемический подъем сегмента S-T [12; 47-48].

2. ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТИСТРЕССОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Состояние гемодинамики изучали методом интегральной реографии тела по Ю.Т. Пушкарю [49]. Запись реограмм осуществлялась на "Полиграфе П4Ч-02" с использованием игольчатых электродов (скорость лентопротяжки 0,05 м/с, калибровочный импульс 0,01 м = 1 Ом). Расчетным путем определяли ударный объем крови (УОК), минутный объем крови (МОК), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), сердечный и ударный индексы (СИ, УИ). Уровень артериального давления (АД) на хвостовой артерии определяли методом электропъезографической тонометрии [50].

Реограммы контрольных крыс имеют правильную конфигурацию, регистрируются регулярно и симметричны друг другу, характеризуются некрутым подъемом, закругленными вершинами и отсутствием дополнительных. Величина УОК составляет $0,195 \pm 0,005$ мл, МОК — $61,69 \pm 2,22$ мл/мин, СИ — $3,45 \pm 0,16$ л/мин/м² и УИ — $10,9 \pm 0,34$ мл/м². Исходный уровень АД составляет $99,83 \pm 1,22$ мм рт.ст, а величина ОПСС — $130,1 \pm 4,44$ мН·м·с⁻⁴ (рис. 10-11, табл. 2).

Проведенные исследования показывают, что острый ЭС приводит к развитию выраженных нарушений сократительной функции сердца и гемодинамики по гиперкинетическому типу. У стрессированных крыс резко

Таблица 2

Влияние антистрессовых препаратов на гемодинамические показатели по данным интегральной реографии ($M \pm m$, n=6)

Условия опыта	УОК, мл	МОК, мл/мин	ОПСС, мН·м·с ⁻⁴	СИ, л/мин/м ²	УИ, мл/м ²
Контроль ЭС	$0,195 \pm 0,005$ $0,171 \pm 0,038$	$61,69 \pm 2,22$ $78,01 \pm 5,79^*$	$130,1 \pm 4,44$ $146,9 \pm 3,49^*$	$3,45 \pm 0,16$ $4,33 \pm 0,33^*$	$10,90 \pm 0,34$ $9,77 \pm 0,83$
Элеутерококк+ЭС	$0,231 \pm 0,010^*$	$85,47 \pm 3,78^*$	$100,1 \pm 1,65^{*/**}$	$4,88 \pm 0,17^*$	$13,59 \pm 0,56^{*/**}$
Феназепам+ЭС	$0,295 \pm 0,039^*$	$112,33 \pm 18,79^*$	$77,9 \pm 14,63^{*/**}$	$6,41 \pm 0,98^*$	$16,86 \pm 1,97^{*/**}$
Пирацетам+ЭС	$0,217 \pm 0,008$	$80,49 \pm 7,29$	$67,0 \pm 5,95^{***}$	$4,19 \pm 0,61$	$12,09 \pm 0,54$
Никотинамид+ЭС	$0,215 \pm 0,007$	$75,99 \pm 2,34^*$	$96,2 \pm 4,66^{***}$	$4,10 \pm 0,19$	$11,59 \pm 0,58$

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $P < 0,05$ по сравнению с ЭС

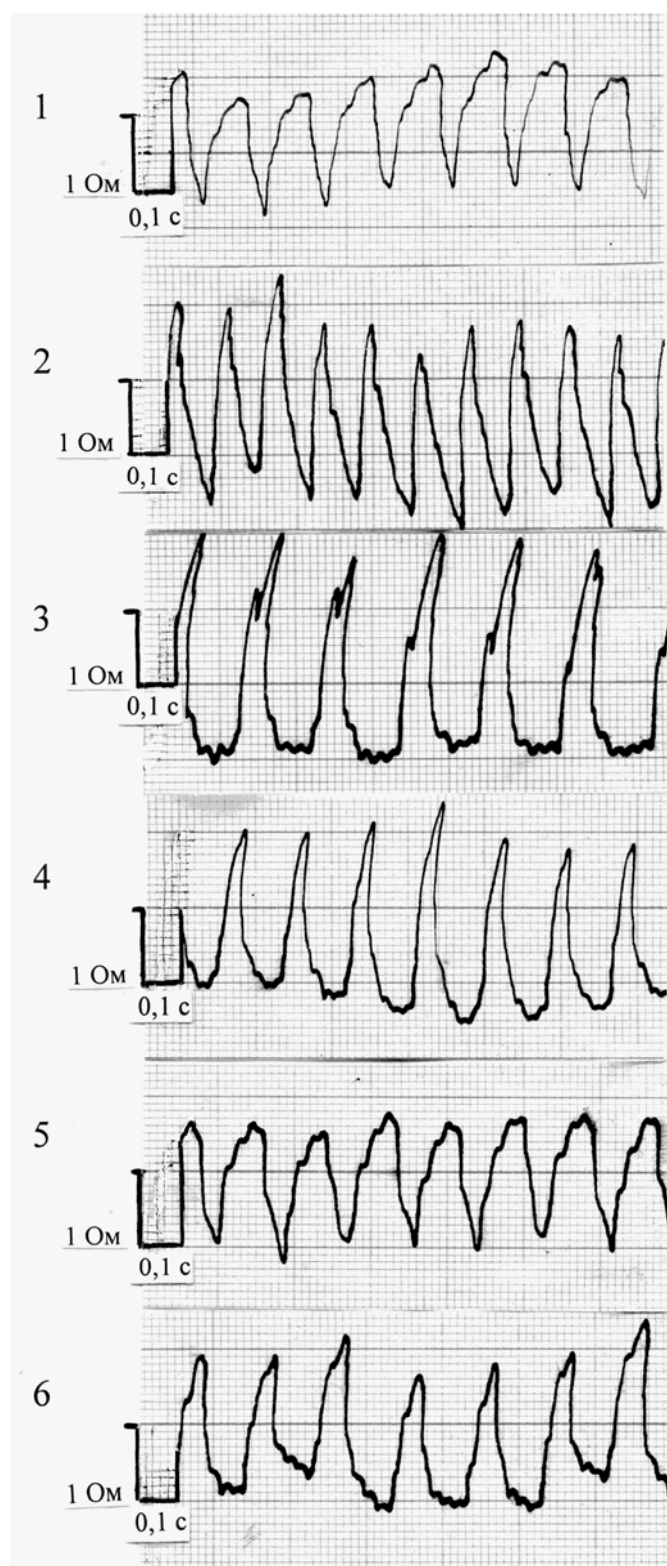


Рис. 10. Реограммы в условиях ЭС под влиянием предварительного введения антистрессовых препаратов:

1 – контроль	3 – элеутерококк+ЭС	5 – пирацетам+ЭС
2 – ЭС	4 – феназепам+ЭС	6 – никотинамид+ЭС

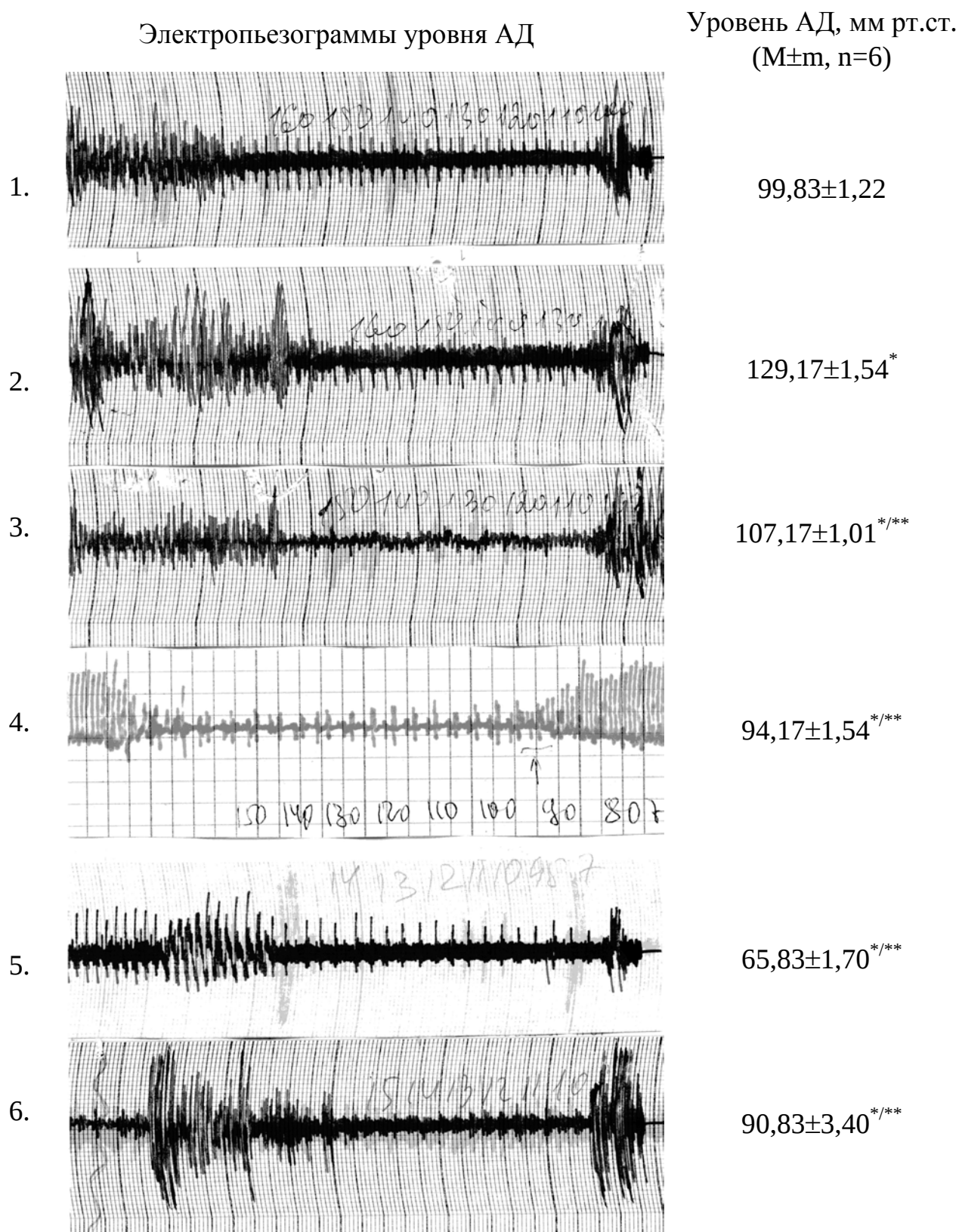


Рис. 11. Электропъезограммы и показатели уровня АД в условиях ЭС под влиянием предварительного введения антистрессовых препаратов:

1 – контроль 3 – элеутерококк+ЭС 5 – пирacetам+ЭС
 2 – ЭС 4 – феназепам+ЭС 6 – никотинамид+ЭС

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $P < 0,05$ по сравнению с ЭС

изменяется форма реографической волны: вершины становятся заостренными, отмечается крутой подъем восходящей части кривой, сокращается продолжительность сердечного цикла, регистрируются дополнительные волны на нисходящем колене, нарушается симметричность и регулярность волн, точки начала подъема реографической кривой часто расположены на различных уровнях относительно изоэлектрической линии (рис. 10). В условиях острого ЭС наблюдается повышение функциональной нагрузки на сердце в виде увеличения величины МОК — на 28%, и СИ — на 26%. Соответственно с этим, развивается резистивный тип артериальной гипертензии с повышением на 29% уровня АД и возрастанием на 13% величины ОПСС, при практически не измененных УОК и УИ (табл. 2, рис. 10-11).

Из числа изученных препаратов наиболее эффективно предотвращают стрессогенные гемодинамические изменения пирацетам и никотинамид, которые нормализуют УОК, МОК, СИ и УИ. Феназепам и элеутерококк в данной серии опытов не оказали выраженного нормализующего влияния на эти показатели гемодинамики. Все исследованные препараты в условиях ЭС проявляют гипотензивный эффект, который наиболее выражен у пирацетама. Причем, пирацетам, никотинамид и феназепам снижают уровень АД в условиях ЭС ниже исходного в контроле на 34%, 9% и 6% соответственно. На фоне элеутерококка АД статистически достоверно снижается по сравнению с ЭС, но полностью не нормализуется. Эта закономерность вполне согласуется с наличием выраженных адаптивных и общетонизирующих качеств такого типичного представителя растительных адаптогенов, как элеутерококк [51-52]. А структурное сходство его элеутерозида-В со строением молекул сердечных гликозидов (в обоих случаях, это комплекс агликона и гликона) и предопределяет общность их фармакокинетики и фармакодинамики.

На фоне всех стресспротекторов отмечается достоверное снижение ОПСС даже ниже контрольного уровня, что также значительно облегчает работу сердца и может рассматриваться как гемодинамическая составляющая общего кардиопротекторного действия препаратов [12; 53-55].

3. БАЛАНС ТКАНЕВЫХ КАТЕХОЛАМИНОВ В МИОКАРДЕ — АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ ОСНОВА АНТИСТРЕССОВОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ

Метаболической основой наблюдаемых в проведенных сериях опытов функциональных нарушений работы сердца и гемодинамики при ЭС, являются вызванные стрессом нарушения всех видов метаболизма миокарда — катехоламинового, электролитного, энергетического, липидного, белкового (рис. 8) [14-16; 19-20; 56]. Функциональные нарушения работы сердца, особенно процессы электрогенеза и формирования ЭКГ тахикардического и ишемического типа, находятся в прямой зависимости от нарушения обмена моноаминов не только в головном мозге [26], но и непосредственно в миокарде [57-58]. О состоянии нейрогуморального звена регуляции, активация которого является инициирующим стресс-реализующим механизмом в патогенезе кардиоваскулярной патологии стрессового генеза, судили по содержанию моноаминов адреналина и норадреналина в тканях миокарда, которое определяли флюориметрическим методом на спектрофлюориметре Hitachi 650-10 S (Япония).

Основная часть катехоламинов миокарда интактных крыс представлена норадреналином, содержание которого в контрольной группе составляет $0,71 \pm 0,099$ мкг/г, а содержание адреналина — $0,19 \pm 0,011$ мкг/г. При этом соотношение норадреналин/адреналин составляет 3,7 (табл. 3).

Таблица 3

Влияние антистрессовых препаратов на содержание адреналина и норадреналина в миокарде крыс ($M \pm m$, $n=6$)

Условия опыта	Адреналин, мкг/г	Норадреналин, мкг/г	Соотношение норадреналин/адреналин
Контроль	$0,19 \pm 0,011$	$0,71 \pm 0,099$	3,7
ЭС	$0,32 \pm 0,019^*$	$0,84 \pm 0,070$	2,6
Элеутерококк+ЭС	$0,33 \pm 0,015^*$	$1,11 \pm 0,061^{**}$	3,4
Феназепам+ЭС	$0,08 \pm 0,022^{***}$	$0,76 \pm 0,031$	9,5
Пирацетам+ЭС	$0,07 \pm 0,022^{***}$	$0,95 \pm 0,033^*$	13,9
Никотинамид+ЭС	$0,20 \pm 0,014^{**}$	$0,96 \pm 0,045^*$	4,7

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $P < 0,05$ по сравнению с ЭС

В условиях ЭС активация симпатикоадреналовой системы (САС) характеризуется увеличением общего содержания катехоламинов в миокарде в 1,3 раза. При этом их соотношение изменяется в пользу адреналина, содержание которого возрастает на 68%, а уровень норадреналина по сравнению с контролем не изменяется. При этом, соотношение норадреналин/адреналин в миокарде уменьшается с 3,7 в контроле до 2,6, что характеризует истощение компенсаторно-приспособительных возможностей миокарда в условиях ЭС [59]. Результаты проведенных исследований подтверждают, что именно дисбаланс тканевых катехоламинов в миокарде с преобладанием эффектов адреналина и составляет адренергическую основу повреждающего действия ЭС на миокард и энергетически истощает все резервы сердца.

Предварительное введение антистрессовых препаратов восстанавливает нарушенный стрессом баланс тканевых катехоламинов в миокарде, ослабляя эффекты адреналина и повышая вклад норадреналина в общую адреномедиацию сердца, что и является антиадренергической основой защиты сердца при стрессе. Несмотря на преимущественное влияние препаратов на уровень адреналина и/или норадреналина, все они увеличивают соотношение норадреналин/адреналин в миокарде (пирацетам>феназепам>никотинамид>элеутерококк). А так как норадреналин метаболически менее активен, чем адреналин, поэтому его преобладание в условиях активации САС, что имеет место при ЭС, может обеспечить более длительное сохранение компенсаторно-приспособительных возможностей сердца без истощения резервов миокарда [8; 15; 31-32].

4. ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН В МИОКАРДЕ

Угнетение метаболизма миокарда вследствие стрессорного повреждения определяется непосредственным гистохимическим воздействием избытка адреналина на биохимические процессы. При этом, в кардиомиоцитах резко увеличивается концентрация цАМФ и усиливается проникновение ионов Ca^{2+}

через медленные каналы сарколеммы, что приводит к активации кальмодулина и Ca^{2+} -АТФазы. Поскольку действие кальмодулина реализуется через ферменты фосфорилирования, то такого рода активация сокращения миофибрилл неизбежно сопровождается угнетением ферментов дыхательной цепи митохондрий, нарушением процессов окислительного фосфорилирования и переключением дыхания на гликолиз, увеличением расхода АТФ и креатинфосфата, экстренной мобилизацией запасов гликогена и ингибированием его ресинтеза, повышением потребности миокарда в кислороде. Одновременно активируются процессы удаления избытка ионов Ca^{2+} в хранилища сарколеммы и СПР. Вместе с этим, в условиях перегрузки кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} включается митохондриальный транспорт Ca^{2+} [28]. При этом, ионы Ca^{2+} накапливаются внутри митохондрий, что приводит к разобщению реакций цикла Кребса и еще более усугубляет дефицит АТФ. А при дальнейшем увеличении концентрации ионов Ca^{2+} в матриксе митохондрий выпадают кристаллы фосфата кальция, и эти органеллы разрушаются.

Подобная активация работы сердца в условиях тахикардии и артериальной гипертензии на фоне усиленного расхода макроэргов является энергетически и пластически невыгодной. В условиях ЭС она включается в патогенетический механизм развития миокардиодистрофий стрессового генеза. Это может привести к образованию очагов деструкции, дегенерации и рассеянных мелкоочаговых некрозов миокарда, что еще более нарушает электрическую стабильность и сократительную функцию сердца [12; 20; 28; 56-60]..

В наших опытах показателями электролитного обмена миокарда служили содержание ионов натрия (Na^+), калия (K^+) и кальция (Ca^{2+}), которые необходимы в осуществлении основных функций сердца [28; 60]. Содержание ионов Na^+ и K^+ в сыворотке крови и миокарде крыс в условиях ЭС и на фоне применения стресспротекторов было изучено методом пламенной фотометрии с помощью фотометра «Carl Zeiss», а содержание ионов Ca^{2+} —

потенциометрическим способом с помощью ионселективного Ca^{2+} -электрода "Иономер универсальный ЗВ-74".

Исследование основных показателей электролитного обмена у крыс в условиях острого ЭС показало наличие выраженных нарушений ионного состава как в сыворотке крови, так и в тканях миокарда (табл. 4).

Таблица 4

Влияние антистрессовых препаратов на показатели электролитного обмена (M±m, n=6)

Условия опыта	Содержание ионов Na^{+}		Содержание ионов K^{+}		Содержание ионов Ca^{2+}	
	в миокарде, ммоль/г	в сыворотке крови, ммоль/л	в миокарде, ммоль/г	в сыворотке крови, ммоль/л	в миокарде, ммоль/г	в сыворотке крови, ммоль/л
Контроль ЭС	0,51±0,007	152,08±2,169	1,07±0,021	4,95±0,238	0,14±0,002	2,41±0,013
	0,66±0,01*	140,83±2,148*	1,47±0,052*	5,03±0,174	0,19±0,003*	3,04±0,020*
Элеутерококк +ЭС	0,59±0,007**/	169,17±7,117**	1,24±0,032**/	4,56±0,146	0,14±0,005**	1,94±0,078**/
Феназепам +ЭС	0,56±0,012**/	139,35±1,748*	1,14±0,021**	4,46±0,310	0,14±0,004**	1,81±0,038**/
Пирацетам +ЭС	0,53±0,011**	156,39±10,639	1,18±0,031**/	4,67±0,310	0,13±0,003**/	1,73±0,016**/
Никотинамид +ЭС	0,57±0,015*	136,13±3,748*	1,22±0,025**/	4,85±0,097	0,17±0,003**/	1,83±0,018**/

Примечание: * — P<0,05 по сравнению с контролем; ** — P<0,05 по сравнению с ЭС

В наших опытах стресс-индуцированная гиперкальциемия, при которой уровень ионов Ca^{2+} возрастает на 25%, сопровождается выраженными изменениями ионного обмена миокарда в виде перегрузки кардиомиоцитов ионами Na^{+} , K^{+} и особенно Ca^{2+} , где их содержание увеличивается на 29%, 37% и 36% соответственно. Это и определяет повышенную возбудимость, сократимость и электрическую нестабильность сердца в условиях ЭС.

Предварительное введение изученных антистрессовых препаратов оказывает нормализующее влияние на измененные показатели электролитного обмена миокарда. Элеутерококк снижает уровень ионов Ca^{2+} в сыворотке крови на 21% ниже контрольного значения, феназепам и никотинамид — на 25%, и пирацетам — на 29%. В миокарде крыс отмечается снижение содержания ионов Ca^{2+} на фоне никотинамида на 15% по сравнению с ЭС, нормализуется этот

показатель на фоне элеутерококка и феназепама, и снижается на 7% ниже контрольного уровня на фоне пирацетама. Под влиянием феназепама, никотинамида и элеутерококка общее содержание в миокарде ионов Na^+ снижается по сравнению с ЭС на 19%, 17% и 13%, соответственно, а на фоне пирацетама этот показатель нормализуется. Содержание ионов Na^+ в сыворотке крови на фоне феназепама, пирацетама и никотинамида в условиях ЭС не изменяется, а элеутерококк нормализует этот показатель.

Из числа исследованных показателей ионного обмена обращает на себя внимание относительная стабильность содержания ионов K^+ в сыворотке крови при всех условиях этой серии опытов. Общее содержание ионов K^+ в миокарде под влиянием элеутерококка снижается на 21%, на фоне никотинамида — на 23%, и под влиянием пирацетама — на 27% по сравнению с ЭС, а под влиянием феназепама этот показатель нормализуется.

Как видно, стресс-индуцированная гиперкальциемия сопровождается выраженными изменениями ионного обмена миокарда, что в совокупности с другими метаболическими нарушениями служит гистохимической основой для развития функциональных нарушений работы сердца (процессов электрогенеза, механизмов сокращения и расслабления миофибрилл и т.д.) и зависящего от этого состояния гемодинамики. Изученные стресспротекторы эффективно ограничивают гиперкальциемию, при этом в значительной степени предупреждается перегрузка кардиомиоцитов ионами Na^+ , K^+ , и особенно Ca^{2+} . Это способствует восстановлению нарушенного стрессом ионного гомеостаза и приводит в соответствие активность ионнозависимых процессов с физиологическими потребностями организма.

5. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В МИОКАРДЕ

Важным звеном стресс-реализующей системы в патогенезе МКД стрессового генеза занимают нарушения процессов энергопродукции и энергообеспечения работы миокарда. Большая роль в процессах пластического, трофического и энергетического метаболизма сердца принадлежит углеводам,

которые обеспечивают до 70% необходимой энергии (а 30% — за счет окисления липидов). Пентозы входят в состав фосфоропроизводных нуклеотидов АТФ и ГТФ — основных макроэргов и доноров фосфатных групп для процессов биосинтеза и метаболизма. Около 8% поступающей из крови глюкозы депонируется в миокарде и используется для биосинтеза высокомолекулярного полисахарида гликогена, обмен которого в сердце протекает значительно интенсивнее, чем в скелетных мышцах. Биосинтез гликогена из глюкозо-6-монофосфата происходит преимущественно в аэробных условиях путем окислительного фосфорилирования, а его использование — в анаэробных условиях для восполнения энергетических потребностей миокарда.

Система адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ, креатинфосфат, неорганический фосфат) определяет энергетический потенциал клетки. Фермент креатинфосфокиназа (КФК) играет важную роль в энергетическом обмене мышечной и нервной ткани, катализируя синтез креатинфосфорной кислоты из креатина и АТФ. В результате этой реакции энергия АТФ переносится на креатин и концентрируется в амидинфосфатной макроэргической связи креатинфосфата. КФК наиболее активна в скелетных мышцах и миокарде, ее активность отражает интенсивность переноса энергии от мест образования к местам ее использования, а повышение ее активности при отсутствии поражений скелетной мускулатуры и ЦНС, свидетельствует о поражении миокарда [60]. В наших опытах содержание АТФ в тканях миокарда и сывороточная активность фермента КФК определялись по наборам фирмы Labsystems (Финляндия) унифицированным клиническим методом. Содержание гликогена в миокарде изучалось по способу Kahan.

Как показывают проведенные исследования, у контрольных животных содержание гликогена в миокарде составляет $3,95 \pm 0,039$ мг/г, АТФ — $1,30 \pm 0,087$ мкмоль/г, а сывороточная активность фермента КФК — $0,37 \pm 0,057$ мккатал/л (табл. 5). Острый ЭС вызывает значительные нарушения в процессах энергообеспечения клеток миокарда. При этом, увеличивается интенсивность использования и замедляется ресинтез основных

макроэргических субстратов сердца. Это проявляется в виде снижения в миокарде запасов гликогена на 21% и АТФ на 41%, при одновременном увеличении сывороточной активности КФК в 5 раз.

Таблица 5

Влияние антистрессовых препаратов на основные показатели энергетического обмена миокарда (M±m, n=6)

Условия опыта	Содержание гликогена в миокарде, мг/г	Содержание АТФ в миокарде, мкмоль/г	Активность КФК в сыворотке крови, мккатал/л
Контроль	3,95±0,039	1,30±0,087	0,37±0,057
ЭС	3,13±0,036*	0,77±0,119*	1,88±0,149*
Элеутерококк+ЭС	4,27±0,041 ^{*/**}	1,36±0,267 ^{**}	0,33±0,034 ^{**}
Феназепам+ЭС	3,78±0,046 ^{**}	1,66±0,149 ^{*/**}	0,38±0,027 ^{**}
Пирацетам+ЭС	3,86±0,044 ^{**}	1,81±0,24 ^{*/**}	0,72±0,055 ^{*/**}
Никотинамид+ЭС	4,63±0,033 ^{*/**}	1,88±0,152 ^{*/**}	0,57±0,048 ^{*/**}

Примечание: * — P<0,05 по сравнению с контролем; ** — P<0,05 по сравнению с ЭС

Переключение адренергической медиации под действием стресспротекторов преимущественно на норадреналиновый тип не только не истощает энергетический метаболизм миокарда в условиях ЭС, а напротив, способствует обеспечению возросших потребностей сердца дополнительными источниками энергии. Введение исследованных антистрессовых препаратов восстанавливает нарушенные стрессом параметры энергообеспечения миокарда. Пирацетам и феназепам в условиях ЭС восстанавливают содержание гликогена в миокарде крыс до исходного уровня, а никотинамид и элеутерококк повышают этот показатель на 17% и 8% выше уровня контроля. Содержание АТФ в миокарде крыс в условиях ЭС нормализуется под действием элеутерококка, и повышается выше уровня контроля на фоне феназепама на 28%, пирацетама — на 39%, и никотинамида — на 45%. Наряду с этим, пирацетам и никотинамид снижают активность КФК в сыворотке крови в 2,6 раза и в 3,3 раза по сравнению с ЭС, а феназепам и элеутерококк нормализуют этот показатель.

Таким образом, изученные стресспротекторы адаптируют энергетический метаболизм миокарда к условиям стресса. Это проявляется в виде накопления в

клетках миокарда одного из основных энергетических субстратов сердца — гликогена, и в виде повышения энергетического потенциала кардиомиоцитов путем аккумуляции АТФ, в связи с чем создается возможность уменьшить наблюдаемое при ЭС чрезмерное напряжение креатинфосфокиназной системы транспорта энергии от мест образования к местам ее использования (элеутерококк=феназепам>никотинамид>пирацетам). Такая модуляция биоэнергетики миокарда стрессзащитными препаратами создает условия для энергетически более выгодного режима функционирования сердца в условиях стресса и предупреждает истощение компенсаторных резервов миокарда.

6. АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНТИСТРЕССОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

В литературе последних лет уже традиционно большое внимание уделяется изучению повреждающего действия свободнорадикальных и гидроперекисных продуктов ПОЛ на ткани и органы. Как известно, в физиологических концентрациях катехоламины через адренорецепторы, аденилатциклазу, кальмодулин и другие регуляторные системы обеспечивают основные процессы обновления липидного бислоя мембран путем регулирования активности фосфолипаз, липаз, реакций свободнорадикального ПОЛ и системы эндогенных антиоксидантов. Эти процессы контролируют целостность и эластичность биологических мембран и, соответственно, функционирование всех мембранных структур. В то же время, стресс-индуцированное усиление ПОЛ оказывает повреждающее действие на мембраны. И именно эти процессы, по мнению многих исследователей, занимают ведущую роль в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии.

При стрессе на фоне снижения активности эндогенных антиоксидантов (каталазы, супероксиддисмутазы, α -токоферола, простагландинов Е и I₂, глутатионпероксидазы и др.) уменьшается и общая антиоксидантная активность (АОА) липидов плазмы крови. На этом фоне происходят реакции

дегидрирования ненасыщенных высших жирных кислот и прямого неферментативного присоединения кислорода к свободным радикалам. Образующиеся при этом альдегиды, цикло- и гидроперекиси липидов разрушают мембраны, нарушая работу всех мембраносвязанных структур, к которым относятся $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы, моноаминоксидаза, аденилатциклаза, ферменты ионного транспорта и дыхательной цепи митохондрий, структуры каналообразующих единиц и мембранных рецепторов [23-25; 32; 61-62].

Подчеркивая важность этого вопроса, Г.Селье называл продукты ПОЛ «первичными медиаторами стресса» [6].

В этой серии исследований особое внимание было уделено изучению активности реакций свободнорадикального ПОЛ в условиях ЭС и на фоне введения принятых к исследованию стресспротекторов, поскольку именно антиоксидантные свойства традиционно расцениваются как универсальный, неспецифический, политропный протекторный механизм. Как известно, о динамике процессов ПОЛ судят по уровню начальных (диеновых конъюгат) и конечных (малонового диальдегида — МДА) продуктов их окисления.

Поскольку гиперфункция САС активирует липазу жировой ткани, то это сопровождается повышением в сыворотке крови, согласно классификации дислипидотемий Фредриксона, одного из основных атерогенных и прооксидантных факторов — β -(ЛПНП) и пре- β -(ЛПОНП) липопротеидов [60].

В наших опытах содержание МДА в сыворотке крови и в тканях миокарда, а также общую АОА липидов плазмы крови определяли спектрофотометрическим методом. Из компонентов липопротеидного (ЛП) спектра плазмы крови было изучено содержание β -ЛП и пре- β -ЛП турбидиметрическим методом.

Полученные результаты показывают, что содержание МДА в миокарде интактных крыс ($101,36 \pm 1,91$ мкмоль/г) существенно превышает его уровень в сыворотке крови ($21,07 \pm 0,19$ мкмоль/л), что отражает преимущественно тканевой мембранотропный характер реакций свободнорадикального ПОЛ. Общая АОА

липидов плазмы крови составляет $38,28 \pm 0,46\%$, а содержание β - и пре- β -ЛП в сыворотке крови — $38,16 \pm 1,06$ усл.ед. (табл. 6).

Таблица 6

Влияние антистрессовых препаратов на показатели, характеризующие состояние процессов ПОЛ и липидного обмена ($M \pm m$, $n=6$)

Условия опыта	МДА в миокарде, мкмоль/г	МДА в сыворотке крови, мкмоль/л	Общая АОА липидов плазмы, %	β - и пре- β -липопротеиды, усл.ед.
Контроль	$101,36 \pm 1,91$	$21,07 \pm 0,19$	$38,28 \pm 0,46$	$38,16 \pm 1,06$
ЭС	$149,31 \pm 5,72^*$	$26,25 \pm 0,29^*$	$22,45 \pm 0,31^*$	$62,17 \pm 1,15^*$
Элеутерококк+ЭС	$112,05 \pm 2,86^{*/**}$	$22,35 \pm 0,34^{**}$	$32,15 \pm 0,88^{*/**}$	$40,83 \pm 1,17^{**}$
Феназепам+ЭС	$104,04 \pm 4,9^{**}$	$21,72 \pm 0,14^{**}$	$37,92 \pm 0,31^{**}$	$29,17 \pm 1,03^{*/**}$
Пирацетам+ЭС	$103,90 \pm 2,99^{**}$	$20,10 \pm 0,11^{*/**}$	$35,97 \pm 0,19^{*/**}$	$30,50 \pm 0,48^{*/**}$
Никотинамид+ЭС	$108,04 \pm 2,32^{**}$	$22,01 \pm 0,08^{**}$	$35,47 \pm 0,25^{*/**}$	$37,83 \pm 0,97^{**}$

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $P < 0,05$ по сравнению с ЭС

В условиях использованной нами модели ЭС наглядно показано усиление реакций свободнорадикального ПОЛ, которое оценивалось по нарастанию уровня МДА в сыворотке крови на 25%, в миокарде — на 47%, при одновременном снижении общей АОА липидов плазмы крови на 42%. Эти изменения сочетаются с нарушениями липидного обмена в виде повышения на 63% уровня β - и пре- β -ЛП в сыворотке крови. Полученные результаты полностью соответствуют данным литературы по клиническим исследованиям, согласно которым адренергическое повреждение сердца через Ca^{2+} -механизм сопровождается повышением уровня МДА и снижением суммарной АОА липидов плазмы в 1,5-2 раза [29].

Перспективность антистрессовых препаратов в отношении метаболитотропной кардиопротекции также базируется и на выраженном антиоксидантном эффекте, что предотвращает деструкцию мембран клеток миокарда, сохраняет параметры пластического и энергетического метаболизма, повышает резистентность сердца к аритмогенным и ишемизирующим факторам.

Действуя подобно эндогенным антиоксидантам, изученные нами стресспротекторы восстанавливают нарушенный стрессом антиокислительный

баланс в системе ПОЛ-АОА, о чем можно судить по критерию нормализации уровня МДА в сыворотке крови и миокарде, и значительному повышению общей АОА липидов плазмы крови. Причем, это сочетается с достижением базального уровня катехоламинов и электролитов в тканях миокарда (табл. 3-4).

Поскольку β - и пре- β -ЛП являются прооксидантными и атерогенными факторами, то гиполипидемический эффект изученных препаратов также можно рассматривать в качестве дополнительного антиоксидантного и антиатерогенного компонентов кардиопротекторного действия изученных стресспротекторов. В этой серии опытов все исследованные антистрессовые препараты проявили антиоксидантное и гиполипидемическое действие, которое наиболее выражено у пирацетама и феназепама [12; 16-20; 56].

7. МАРКЕРНАЯ ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ СТРЕССОГЕННОЙ ДЕСТРУКЦИИ И АЛЬТЕРАЦИИ МИОКАРДА — ЭНЗИМОДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ

Известно, что ферментативная активность миокарда служит объективным критерием его состояния [60], в связи с чем была исследована активность общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и, учитывая тканевую специфичность ее пяти изоэнзимов, активность сердечной фракции ЛДГ₁. Общая ЛДГ (L-лактат, НАД-оксидоредуктаза) - гликолитический фермент, обратимо катализирующий окисление L-лактата в пировиноградную кислоту, а в качестве промежуточного акцептора водорода требуется НАД: $L\text{-лактат} + \text{НАД} \rightleftharpoons \text{Пируват} + \text{НАД} \cdot \text{H}_2$.

Изоэнзим ЛДГ₁ (α -гидроксибутиратдегидрогеназа) происходит из ткани сердца, является мочевиностабильной фракцией. Активность общей ЛДГ в сыворотке крови повышается при всех заболеваниях, сопровождающихся деструкцией тканей, а в совокупности с одновременным повышением активности и ЛДГ₁ можно судить о степени повреждения миокарда. Характерно, что эти изменения обнаруживаются задолго до ЭКГ-подтверждения, а степень активности ЛДГ₁ коррелирует с размерами очага

деструкции. Активность общей ЛДГ и ЛДГ₁ определяли по наборам фирмы Labsystems (Финляндия) унифицированным клиническим методом.

В последнее время широко изучается новое звено стресс-реализующей системы — усиление реакций ограниченного протеолиза в ответ на действие различных стрессорных факторов. Экстренная мобилизация и перераспределение энергетических и структурных ресурсов клетки, являясь характерной чертой стресс-синдрома, в большинстве случаев приводит к различным деструктивным изменениям мембранных и белковых структур клеток и тканей. При этом, отмечается резкое повышение активности протеолитических ферментов [27]. При воздействии стресса достаточной силы эндогенные ингибиторы протеиназ не способны ограничить повреждающее действие продуктов протеолиза на клеточные структуры, что приводит к необратимым морфологическим нарушениям. В наших опытах активность протеиназ в сыворотке крови и тканях миокарда в условиях ЭС и на фоне введения стресспротекторов определялась с помощью ферментного метода, чувствительность которого составляет 10^{-9} - 10^{-10} г, разработанного в Институте терапии АМН Украины г. Харькова. Метод основан на использовании для протеолитической реакции иммобилизованного субстрата в виде сывороточного альбумина быка ("Serva", Германия), содержащего маркерный фермент пероксидазу из хрена ("Calbiochem", США) [63]. Исследования проводились на базе биохимической лаборатории Института терапии АМН Украины под руководством к.мед.н. Л.М. Самохиной.

У интактных крыс, у которых отсутствуют какие-либо деструктивные повреждения структур миокарда, основная часть протеиназ сосредоточена в тканях миокарда, активность которых составляет $11,6 \pm 0,72$ мкг/л/час, тогда как в сыворотке крови их активность значительно ниже — $7,4 \pm 0,11$ мкг/л/час. Сывороточная активность общей ЛДГ составляет $9,10 \pm 0,355$ мккатал/л, а активность ее сердечной фракции ЛДГ₁ — $0,91 \pm 0,032$ мккатал/л (табл. 7).

Результаты проведенных исследований показывают, что повреждающее действие ЭС в отношении мембран кардиомиоцитов реализуется через

адреналиновые, кальциевые и гидроперекисные механизмы, и сопровождается усилением реакций ограниченного протеолиза. Как известно, эти же механизмы нарушают структурную целостность миокарда и могут вызывать грубые деструктивные изменения, вплоть до повреждения ДНК клеточных ядер.

По нашим данным, подтверждением этого служит повышение при ЭС сывороточной активности фермента ЛДГ в 1,5 раза, ее сердечной фракции ЛДГ₁ в 2,9 раза, креатинфосфокиназы в 5 раз (табл. 5) и повышение активности протеиназ. Наблюдаемое нами в условиях «Конфликта афферентных раздражений» усиление реакций ограниченного протеолиза характеризуется выходом тканевых протеиназ в кровь с увеличением их активности в сыворотке крови в 4,2 раза, и соответствующим снижением их активности в тканях миокарда в 1,6 раза.

Таблица 7

Влияние антистрессовых препаратов на активность ферментов в миокарде и сыворотки крови (M±m, n=6)

Условия опыта	Активность протеиназ в миокарде, мкг/л/час	Активность протеиназ в сыворотке крови, мкг/л/час	Активность общей ЛДГ в сыворотке крови, мккатал/л	Активность ЛДГ ₁ в сыворотке крови, мккатал/л
Контроль	11,6±0,72	7,4±0,11	9,10±0,355	0,91±0,032
ЭС	7,2±0,29*	31,0±0,18*	13,92±0,812*	2,60±0,352*
Элеутерококк+ЭС	4,4±0,43*/**	4,7±0,16*/**	9,97±0,422**	1,16±0,136**
Феназепам+ЭС	18,2±0,83*/**	20,4±1,37*/**	8,8±0,397**	0,97±0,048**
Пирацетам+ЭС	15,6±0,72*/**	14,2±0,47*/**	8,92±0,43**	1,02±0,043**
Никотинамид+ЭС	3,6±0,28*/**	9,0±0,61*/**	9,42±0,522**	1,43±0,102*/**

Примечание: * — P<0,05 по сравнению с контролем; ** — P<0,05 по сравнению с ЭС

Применение исследованных антистрессовых препаратов предотвращает чрезмерную ферментемию и ограничивает стресс-индуцированный протеолиз в условиях ЭС. При этом, обнаруживается следующая закономерность: все стресспротекторы выражено снижают выход тканевых протеиназ в кровяное русло (элеутерококк>никотинамид>пирацетам>феназепам), но, одновременно с этим, активность протеиназ в миокарде на фоне никотинамида и элеутерококка статистически достоверно снижается и по сравнению с ЭС, и по сравнению с

контролем, а на фоне пирацетама и феназепама, напротив, возрастает выше исходного уровня. Такое разнонаправленное изменение активности протеиназ в миокарде, возможно, связано с разными механизмами ограничения реакций протеолиза препаратами с медиаторной ГАМК-миметической активностью и препаратами с многоплановыми метаболическими механизмами действия. Вероятно, феназепам и пирацетам проявляют преимущественно мембраностабилизирующее действие, ограничивая выход активированных стрессом тканевых протеиназ из миокарда в кровяное русло, а элеутерококк и никотинамид подавляют стресс-индуцированный протеолиз и в тканях, и в сыворотке крови преимущественно путем активации ингибиторов протеиназ. Такими механизмами предотвращается выход тканевых ферментов в кровь и предупреждается агрессия протеолитических ферментов в отношении мембранных структур и клеточных органелл. Предотвращение деструктивных и дегенеративных процессов в кардиомиоцитах и сохранение структурной целостности миокарда под влиянием всех изученных стресспротекторов в условиях ЭС подтверждается нормализацией сывороточной активности общей ЛДГ (феназепам=пирацетам $\geq$ никотинамид $\geq$ элеутерококк) и ее сердечной фракции ЛДГ₁ (феназепам=элеутерококк $\geq$ пирацетам $\geq$ никотинамид).

Такая мембрано- и цитопротекция в условиях ЭС обеспечивает целостность мембранных структур кардиомиоцитов и является еще одним важным звеном в механизме кардиопротекторного действия изученных антистрессовых препаратов [12; 18-20; 55-56; 64-65].

8. ВЛИЯНИЕ АНТИСТРЕССОВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СУБКЛЕТОЧНЫЕ СТРУКТУРЫ КАРДИОМИОЦИТОВ

(морфофункциональная антистрессовая кардиопротекция по данным электронной микроскопии)

Известно, что функциональные изменения каждого органа характеризуются соответствующими морфологическими особенностями, которые наиболее информативны на субклеточном уровне. Исходя из этого,

согласно условиям опытов, было изучено состояние ультраструктурных образований кардиомиоцитов методом трансмиссионной электронной микроскопии [66-67]. Для исследования брали ткань миокарда левого желудочка сразу после забоя животных, фиксировали в охлажденном 2,5 % растворе глутаральдегида на фосфатном буфере с дофиксацией в 1% растворе окиси осмия OsO₄ на веронал-ацетатном буфере по Паладе. После дегидратации в растворах этанола возрастающей концентрации и абсолютном ацетоне материал заливали в смесь эпоксидных смол (эронаралдит) по Уикли. С полученных блоков готовили ультратонкие срезы (700 амстрем) на ультрамикротоме УМТП-4 (Сумское ПО "Электрон"), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу и изучали под электронным микроскопом ЭМ-125 (Сумское ПО "Электрон"). Результаты исследования представлены в виде электронных микрофотографий (×8000, ×10000, ×16000, ×20000, ×30000). Эта часть работы выполнена в лаборатории электронной микроскопии Института медицинской радиологии г. Харькова под руководством к.м.н. О.П. Лукашевой.

Миокард интактных крыс (контроль) содержит субклеточные органеллы в состоянии обычной физиологической активности, что определяет соответствующий уровень их функционирования для обеспечения процессов жизнедеятельности клеток сердца в обычных условиях существования организма животных.

Как видно на обзорной электронной микрофотографии (рис. 12), кардиомиоцит содержит миофибриллы (МФ) с правильной ориентацией волокон без признаков перерастяжения и разволокнения. Митохондрии (М) округлой формы, плотно упакованы кристами, имеют высокую электронную плотность (выглядят темными), располагаются компактно (рис. 12-14). Полости саркоплазматического ретикулума (СПР) не расширены (рис. 13). Характерным является наличие объемных, свободно проходимых для эритроцитов (ЭР) капилляров с тонкой эндотелиальной выстилкой (рис. 15). Цитоплазма эндотелиоцитов (ЭЦ) содержит достаточное количество пиноцитозных везикул

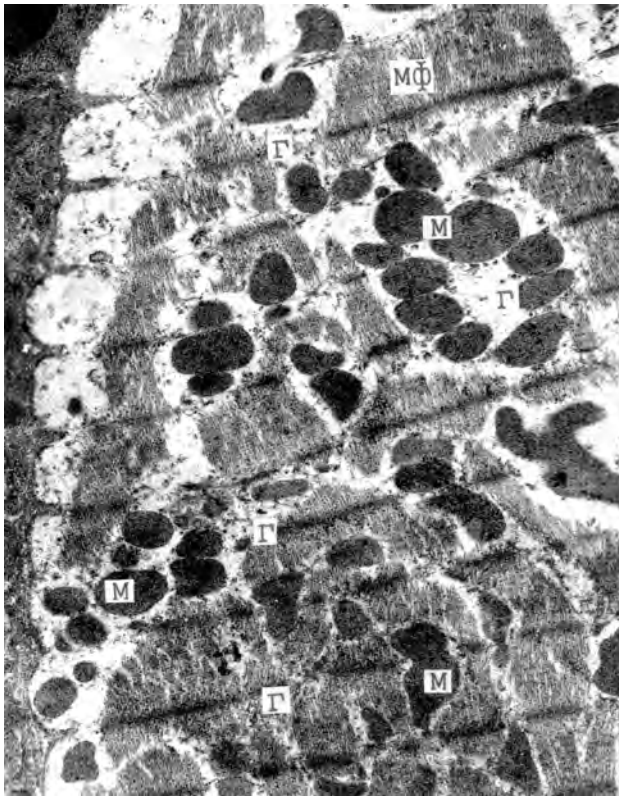


Рис. 12. Контроль ($\times 8000$).
Общий вид. Скопления гликогена между активными митохондриями и пучками миофибрилл

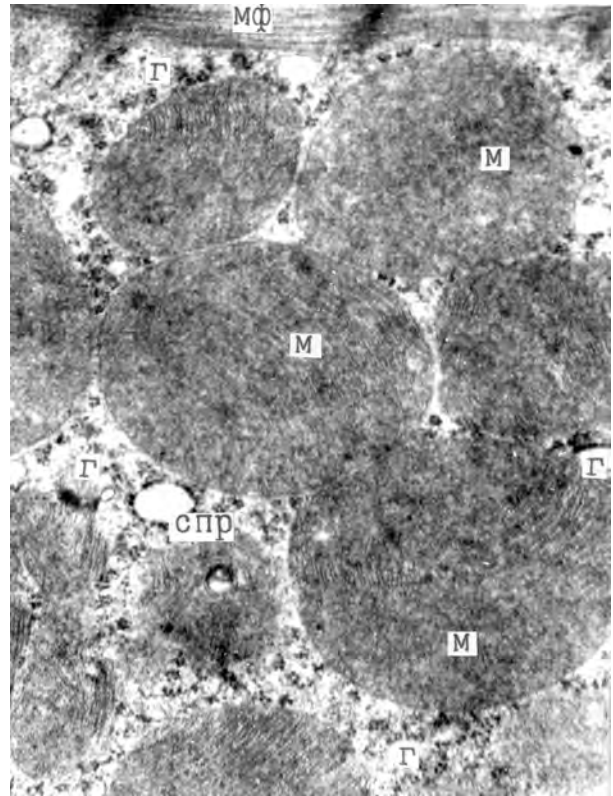


Рис. 13. Контроль ($\times 30000$).
Обилие гранул гликогена между активными митохондриями с плотным матриксом. Шероховатый СПР

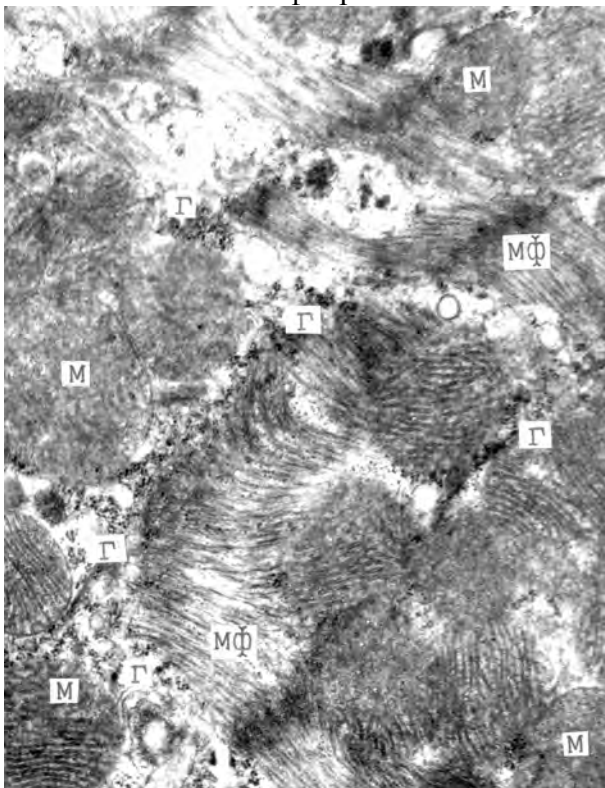


Рис. 14. Контроль ($\times 20000$).
Обилие гранул гликогена между активными митохондриями и волокнами миофибрилл. Единичные фаголизосомы

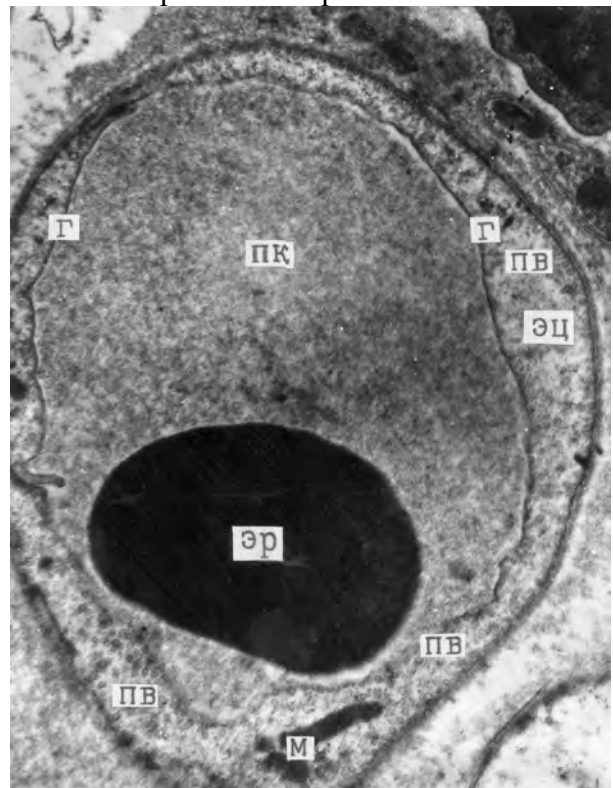


Рис. 15. Контроль ($\times 16000$).
Эритроцит в просвете капилляра с тонкой эндотелиальной выстилкой. Цитоплазма эндотелиоцита содержит гликоген и пиноцитозные везикулы

(ПВ) и гранул гликогена (Г). Причем, у контрольных крыс гликоген располагается повсеместно: между миофибриллами, вокруг митохондрий, в эндотелии капилляров, в межклеточном пространстве (рис. 12-17). Соединения липидной природы (Л) также являются нормальным компонентом кардиомиоцитов (рис. 16). Все клетки имеют ядра (Я) правильной формы и структуры (рис. 17).

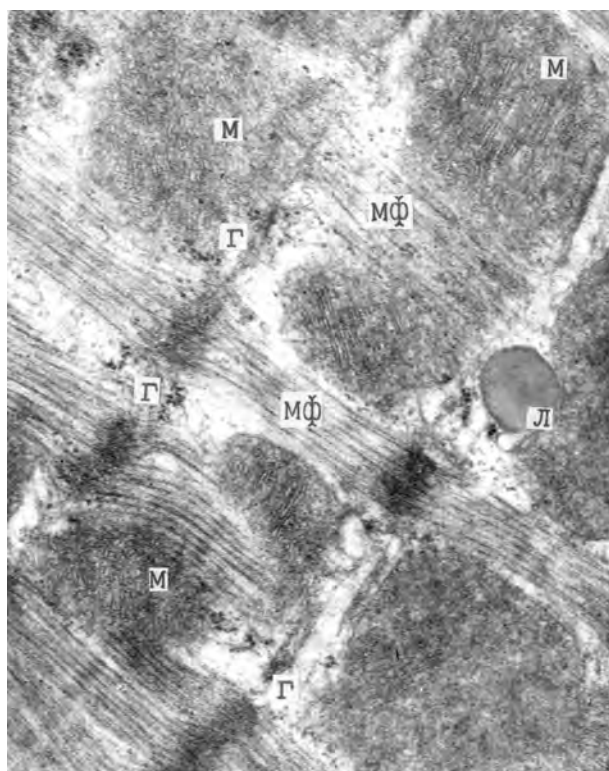


Рис. 16. Контроль ($\times 30000$).
Гранулы гликогена между миофибриллами
и активными митохондриями.
Липидное включение

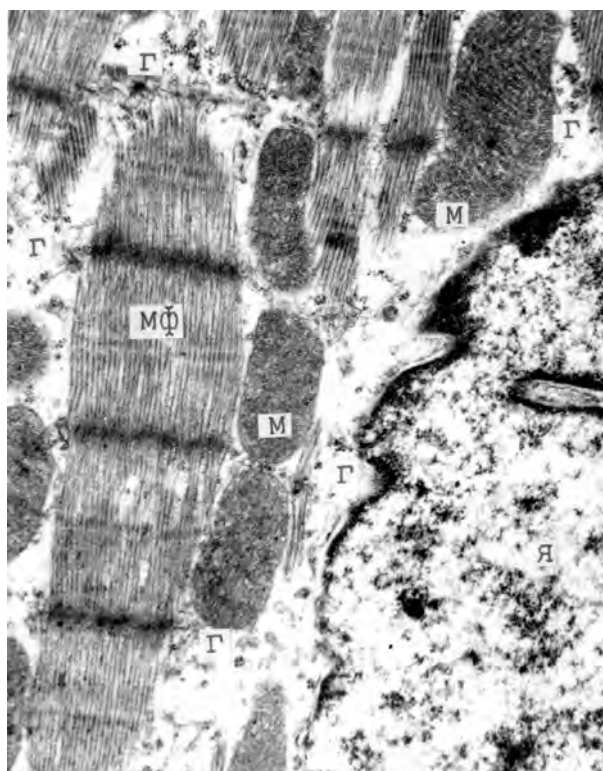


Рис. 17. Контроль ($\times 20000$).
Гранулы гликогена между миофибриллами
и митохондриями возле ядра кардиомиоцита

В нашей работе все изученные метаболические изменения в кардиомиоцитах при стрессе подтверждены патоморфологическими данными электронной микроскопии, что отражает связь структуры и функции на субклеточном уровне [60; 66]. Воздействие ЭС сопровождается развитием ряда типичных патоморфологических изменений в ультраструктурной организации миокарда. На рис. 18 (общий вид) отчетливо видно, что при равной степени увеличения относительно контроля ($\times 8000$), характерным образом изменяются митохондрии: они становятся набухшими, увеличиваются в размерах, имеют низкую электронную плотность (выглядят светлее, чем в контроле), кристы

располагаются рыхло. Это морфологические признаки их функционального перенапряжения и истощения. А как известно, в миокарде этих органелл содержится в 4-5 раз больше, чем в скелетных мышцах, что и обуславливает самую высокую интенсивность аэробного обмена в сердце по сравнению с другими органами, и именно этот механизм является наиболее эффективным процессом биоэнергетики, обеспечивающий возможность работы сердца при значительных перегрузках, что имеет место при ЭС.

Основная часть энергии углеводов, липидов и белков высвобождается в результате окисления образующейся из них уксусной кислоты до воды и углекислого газа в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса), реакции которого протекают только в митохондриях. Причем, в наружной мембране митохондрий локализованы ферменты цикла Кребса и ферменты β -окисления высших жирных кислот, а ферменты-переносчики электронов и протонов находятся на внутренних мембранах, называемых кристами (матриксом) митохондрий. Здесь же, в митохондриях, происходит трансформация химической энергии окисления в энергию электрохимического мембранного потенциала и ее использование в процессе окислительного фосфорилирования для синтеза АТФ — основного макроэргического соединения. Именно АТФ поддерживает структурную целостность мембран, а также является коферментом для различного рода киназ, трансфераз, ферментов ионного транспорта, катализаторов процессов биосинтеза различных веществ, в том числе белков, нуклеиновых кислот, сложных липидов, гликогена. Кроме того, митохондрии принимают непосредственное участие в регуляции внутриклеточного уровня ионов Ca^{2+} . Именно эти органеллы имеют уникальную трансмембранную систему переноса ионов Ca^{2+} без затрат энергии АТФ за счет электрохимического потенциала электронов и протонов при окислении субстратов дыхания в цикле Кребса. А наблюдаемый полиморфизм и неполноценность митохондрий в сочетании с резким снижением содержания гликогена и неравномерностью его распределения (рис. 18-24) свидетельствуют о выраженных нарушениях энергетического обмена в миокарде в условиях ЭС.



Рис. 18. ЭС ($\times 8000$).

Общий вид. Митохондрии различной степени активности. Истощение запасов гликогена. Отечная цитоплазма эндотелиоцита

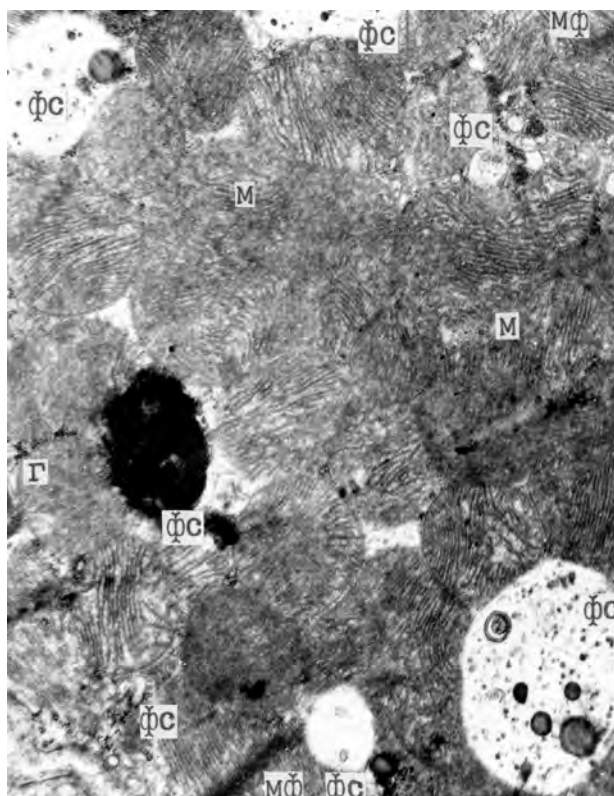


Рис. 19. ЭС ($\times 16000$).

Обилие фаголизосом. Слоистое тельце. Единичные гранулы гликогена. Набухшие митохондрии с просветленным матриксом

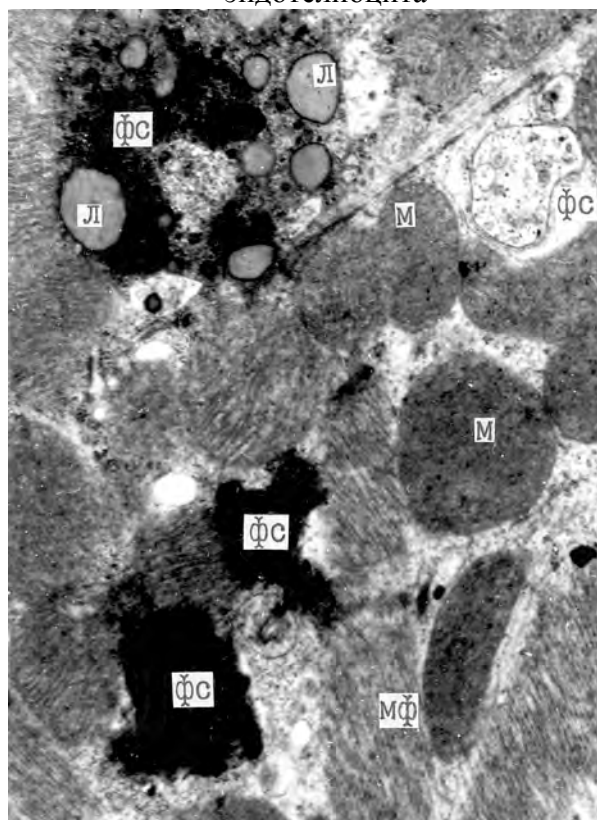


Рис. 20. ЭС ($\times 20000$).

Обилие гетерогенных фаголизосом с липидными включениями

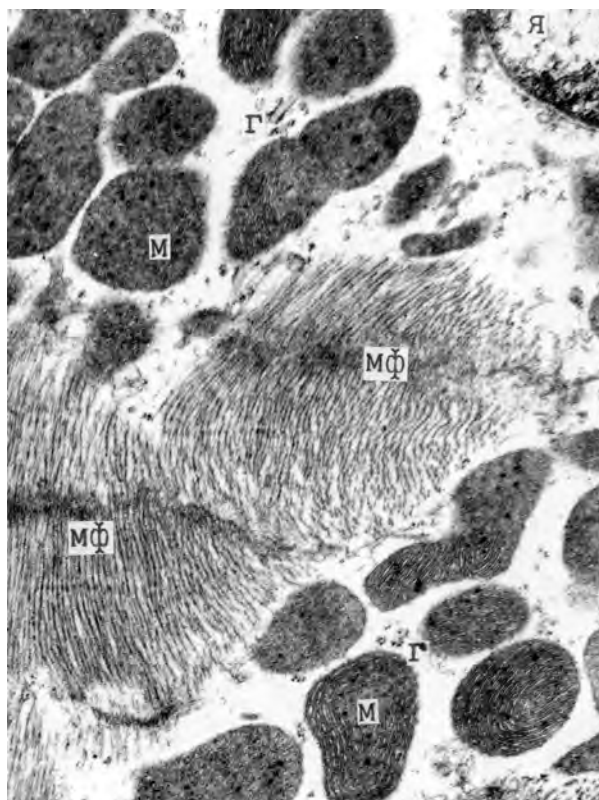


Рис. 21. ЭС ($\times 20000$).

Отдельные розетки гликогена, зоны разрежения цитоплазмы и разволокнение миофибрилл

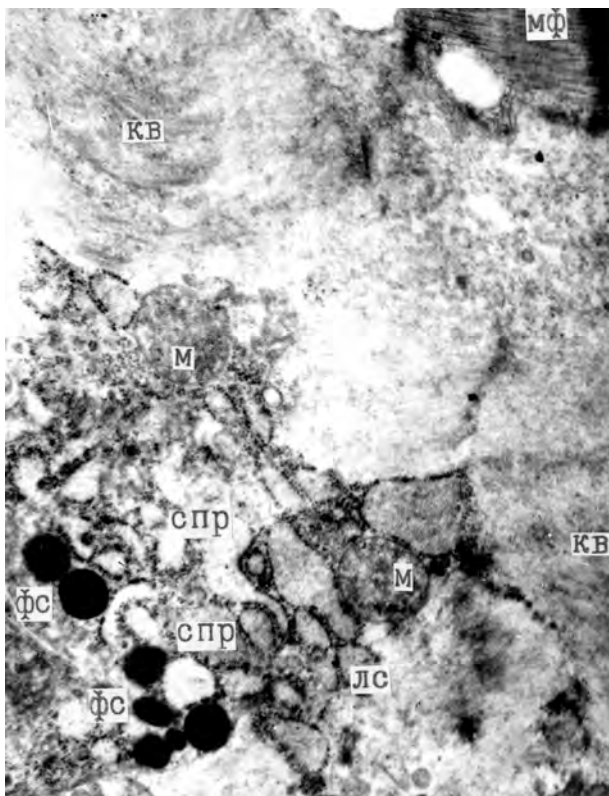


Рис. 22. ЭС ($\times 20000$).

Тонкие коллагеновые волокна в интерстиции кардиомиоцита. СПР имеет расширенные полости шероховатой эндоплазматической сети

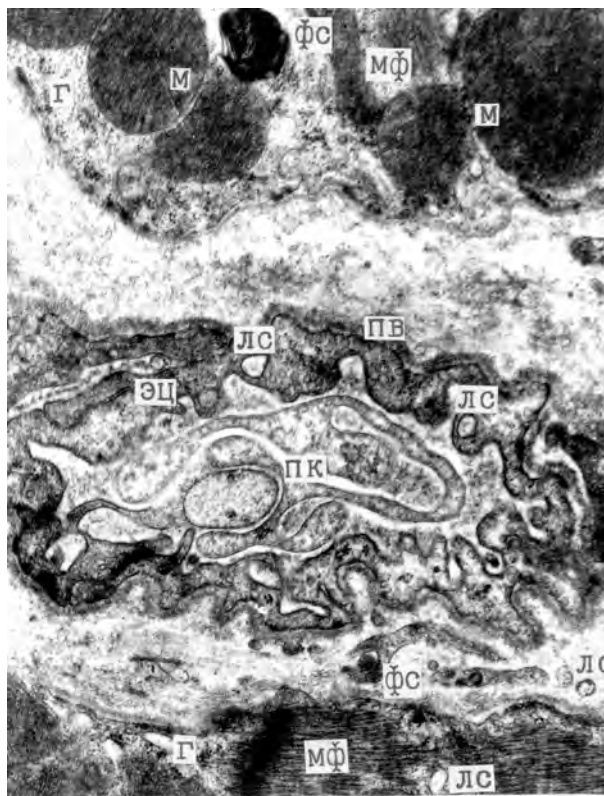


Рис. 23. ЭС ($\times 10000$).

Спавшийся капилляр с отеочной цитоплазмой эндотелиоцита. Истощение запасов гликогена. Деструкция внутренней мембраны эндотелиоцита

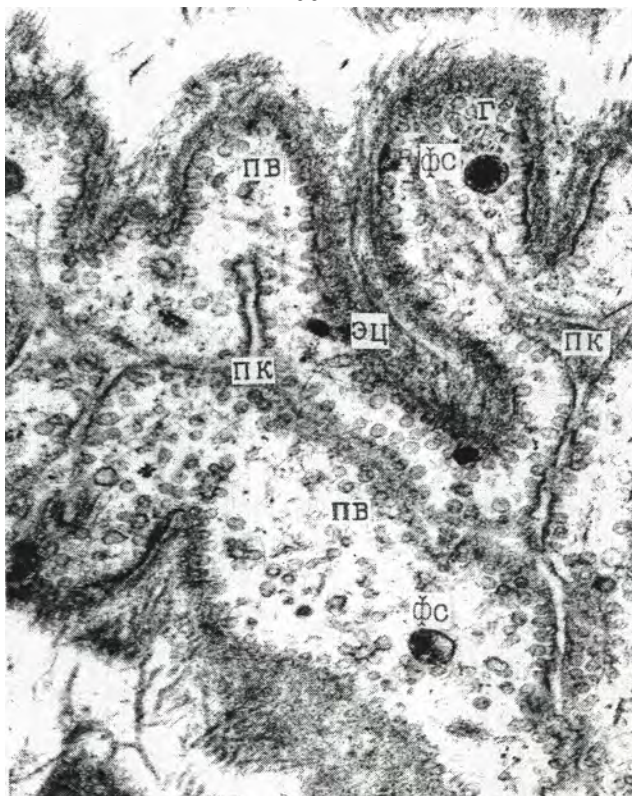


Рис. 24. ЭС ($\times 30000$).

Спавшийся капилляр с сильно отеочной цитоплазмой эндотелиоцита. Истощение запасов гликогена

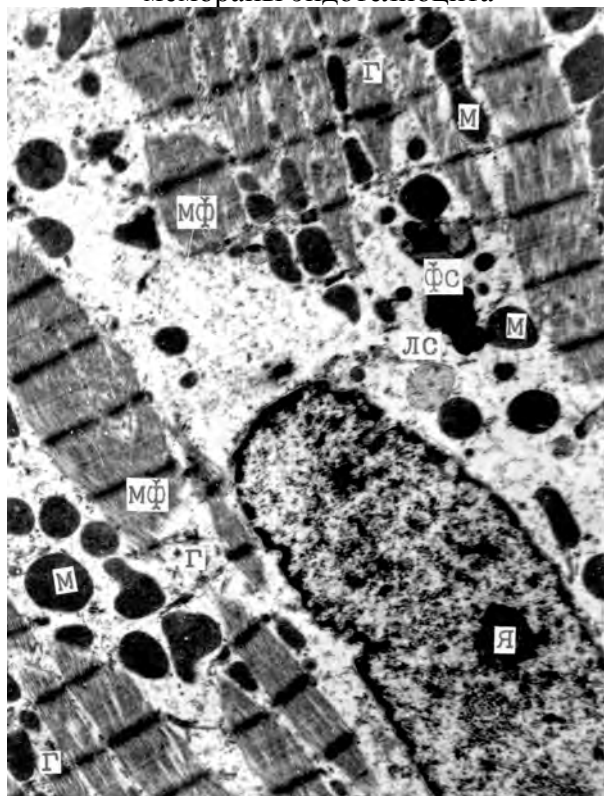


Рис. 25. Элеутерококк+ЭС ($\times 8000$).

Обилие активных митохондрий. Фагосомы вокруг ядра кардиомиоцита

Как признак наличия деструктивных изменений появляется большое количество лизосом (ЛС) и фагосом (ФС) (рис. 18-20, 22-24), содержащих в себе остатки мембранных структур — слоистые тельца (рис. 19) и мембраногенные липидные включения (рис. 20). В отдельных участках отмечается разволокнение миофибрилл с зонами разрежения цитоплазмы (рис. 21), образование свежих коллагеновых волокон (КВ) в интерстиции (рис. 22). СПР имеет расширенные полости шероховатой эндоплазматической сети (рис. 22). Отмечается снижение объемной и поверхностной плотности капилляров и уменьшение их диаметра, цитоплазма эндотелиоцита отекает, содержит много пиноцитозных везикул на разных стадиях формирования (рис. 23-24). На некоторых срезах обнаруживаются многочисленные выпячивания отекающей цитоплазмы эндотелиоцита с участками деструкции его внутренней мембраны и выхода части содержимого в просвет капилляра (ПК) (рис. 23). Из-за возникающего в условиях ЭС дефицита энергии углеводного происхождения, в миокарде интенсивно используются липидные включения, которые определяются преимущественно в очагах деструкции в составе фагосом (рис. 20) и практически отсутствуют в свободном положении.

Перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} морфологически характеризуется расширением полостей шероховатой эндоплазматической сети СПР и наличием набухших деформированных митохондрий с включениями (кристаллы фосфата кальция) в матриксе. Обилие полиморфных фаголизосом с остатками клеточных элементов мембранного строения в виде так называемых слоистых телец характеризуют мобилизацию лизосомальных и протеолитических ферментов при ЭС и наличие деструктивных нарушений в кардиомиоцитах. Как видно из полученных нами электронных микрофотографий, из числа подверженных действию ЭС мембранных ультраструктур, помимо митохондрий и СПР, характерным образом изменяются капилляры кардиомиоцитов. Вследствие стрессогенного спазма приносящих артериол отмечается запустевание капиллярного русла. При этом, цитоплазма эндотелиоцитов выглядит сильно отекающей, имеются участки

деструкции внутренней мембраны с выходом части содержимого в просвет капилляра, а обилие пиноцитозных везикул является признаком интенсификации обмена веществ в условиях ЭС. Наряду с нарушениями капиллярного кровообращения, в альтерированном миокарде отмечаются признаки его гетерогенности — участки разволокнения миофибрилл с зонами разрежения цитоплазмы чередуются с участками образования свежих коллагеновых волокон в виде интерстициального фиброза.

Такая неоднородность структуры кардиомиоцитов в сочетании с многочисленными нарушениями метаболизма миокарда, среди которых особая роль принадлежит прямому повреждающему действию токсических доз адреналина, ионов Ca^{2+} и свободнорадикальных продуктов ПОЛ при стрессе на мембранные структуры кардиомиоцитов, является основной причиной нарушения процессов электрогенеза и сократительной функции сердца в условиях ЭС, что и наблюдается в наших опытах.

Таким образом, морфологическое исследование на субклеточном уровне иллюстрирует повреждающее действие стрессорных факторов прежде всего на мембранные структуры миокарда (митохондрии, СПР, стенки капилляров и др.), что приводит к нарушению выполняемых ими специфических функций: энергообеспечение, ионный метаболизм, синтез белка и репродукция белковых структур клетки, процессы электрогенеза, мышечного сокращения, репарации, регенерации и резистентности клеток, и многие другие взаимосвязанные процессы, обеспечивающие работу сердца, так как каждое структурно-функциональное изменение имеет свой биохимический эквивалент и отражает определенное звено нарушения метаболизма.

Мембранопротекторное действие исследованных антистрессовых препаратов, подтвержденное в наших опытах данными энзимодиагностики в виде ограничения активности протеолитических и лизосомальных ферментов, реакций протеолиза, аутолиза и выхода тканевых ферментов в кровяное русло, стабилизирует структурную целостность внутриклеточных органелл, предотвращает образование деструктивных и гетерогенных очагов в тканях

миокарда и значительно уменьшает выраженность стрессогенного повреждения ультраструктур кардиомиоцитов. Результаты проведенного патоморфологического исследования показывают, что изученные антистрессовые препараты оказывают выраженное мембрано- и цитопротекторное действие в отношении миокарда в условиях ЭС (рис. 25-36).

По данным электронной микроскопии наглядно видно, что характерным для всех изученных стресспротекторов (никотинамид>элеутерококк=пирацетам=феназепам) является восстановление энергетического метаболизма миокарда в условиях ЭС, которое характеризуется накоплением запасов гликогена и преобладанием митохондрий разной степени активности без признаков функционального перенапряжения (округлые, электронно плотные, с плотно упакованными кристами). Как критерий достаточной энергопродукции, появляются свободные липидные включения. Отсутствие перегрузки кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} подтверждается нормальным видом СПР, без расширения его полостей. Единично встречающиеся полиморфные фаголизосомы, отсутствие разволокнения миофибрилл (кардиомиоциты плотно упакованы пучками миофибрилл и их ядра часто содержат по 2-3 ядрышка) и отсутствие обширных участков коллагенизации с явлениями интерстициального фиброза — подтверждают мембраностабилизирующее действие стресспротекторов (пирацетам=элеутерококк≥феназепам=никотинамид). Противоишемическое действие стресспротекторов характеризуется нормализацией капиллярного кровообращения в миокарде: на электронных микрофотографиях капилляры выглядят объемными, в своем просвете содержат эритроциты, с нормальной эндотелиальной выстилкой, во всех исследованных срезах нет спавшихся капилляров с резко отеочной цитоплазмой эндотелиоцитов и участков грубой деструкции их мембран, отмечается хорошая транспортная активность эндотелиоцитов (достаточное содержание пиноцитозных везикул на разных стадиях формирования), при этом цитоплазма эндотелиоцита либо слегка отеочна, либо нормальная.

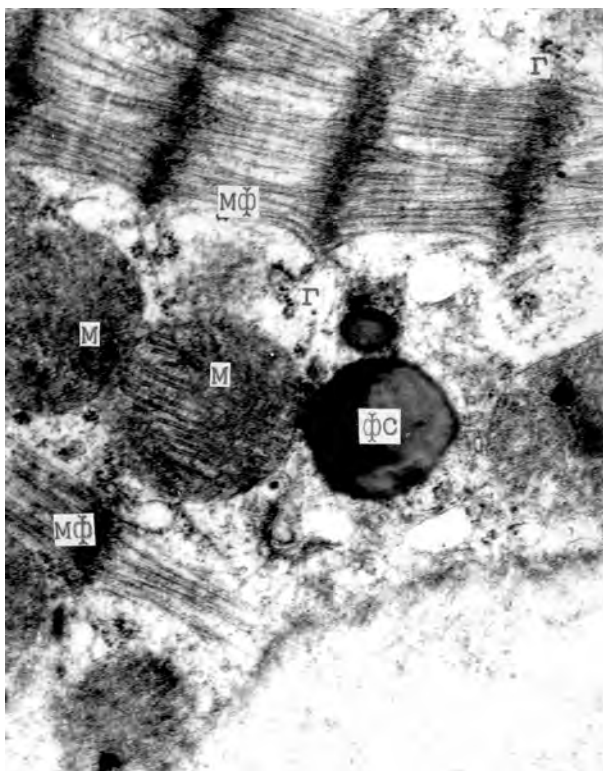


Рис. 26. Элеутерококк+ЭС (× 30000).
Фаголизосома с остатками митохондрии.
Активные митохондрии. Гранулы гликогена

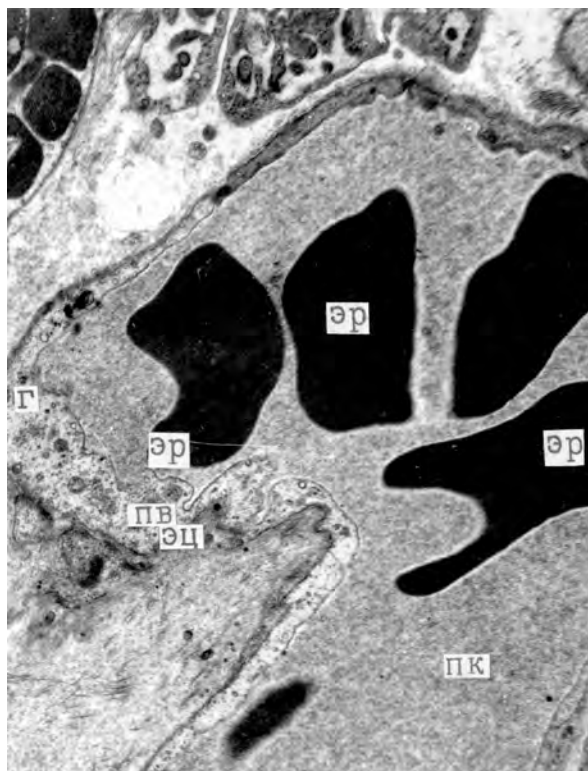


Рис. 27. Элеутерококк+ЭС (× 8000).
Эритроциты в просвете капилляра
с тонкой эндотелиальной выстилкой

Наряду с общими характеристиками, каждый из исследованных стресспротекторов проявил некоторые особенности влияния на ультраструктуру миокарда в условиях стресса.

Для элеутерококка характерно содержание большого количества гликогеновых гранул, распределенных между митохондриями, пучками миофибрилл, в цитоплазме эндотелиоцита, в фестончатых краях кардиомиоцитов. Округлые капилляры имеют тонкую эндотелиальную выстилку и в просвете часто содержат несколько свободно лежащих эритроцитов (рис. 25-27).

Под влиянием феназепама отмечается некоторый полиморфизм митохондрий. Основная часть гликогена содержится между миофибриллами и митохондриями и лишь незначительное количество — в эндотелиоцитах. Большинство эндотелиоцитов имеют слегка отечную цитоплазму с обилием пиноцитозных везикул (рис. 28-30).

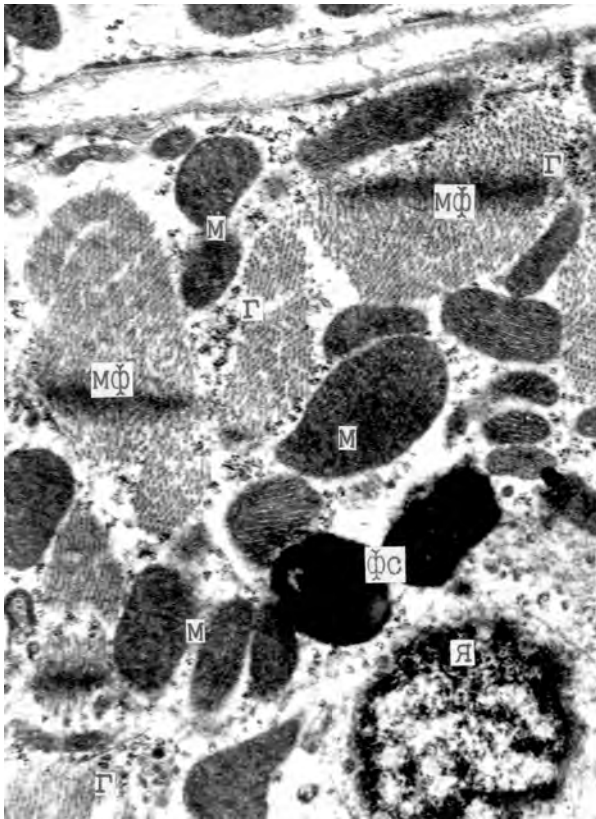


Рис. 28. Феназепам+ЭС ($\times 30000$).
Обилие гранул гликогена. Фаголизосомы
у верхушки ядра кардиомиоцита



Рис. 29. Феназепам+ЭС ($\times 20000$).
Гранулы гликогена между активными
митохондриями и миофибриллами

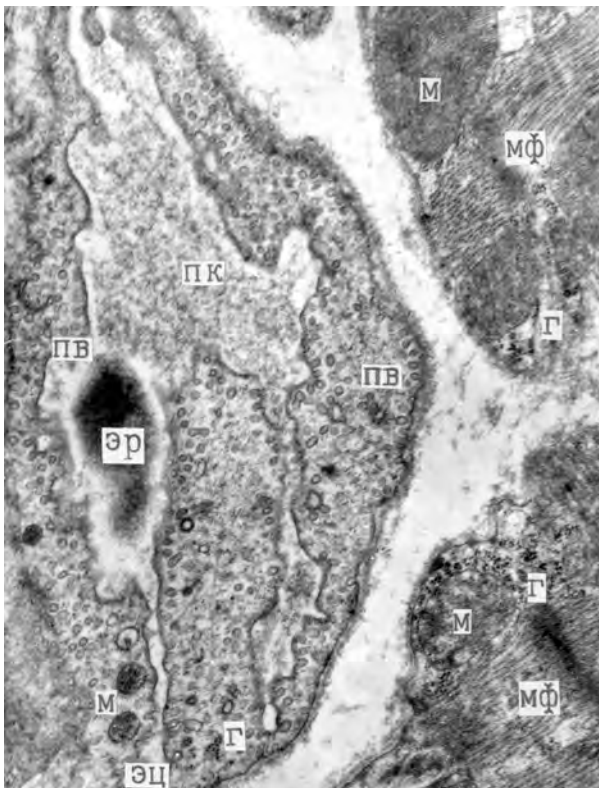


Рис. 30. Феназепам+ЭС ($\times 20000$).
Умеренно отечная цитоплазма эндотелиоцита
с обилием пиноцитозных везикул.
Эритроцит в просвете капилляра

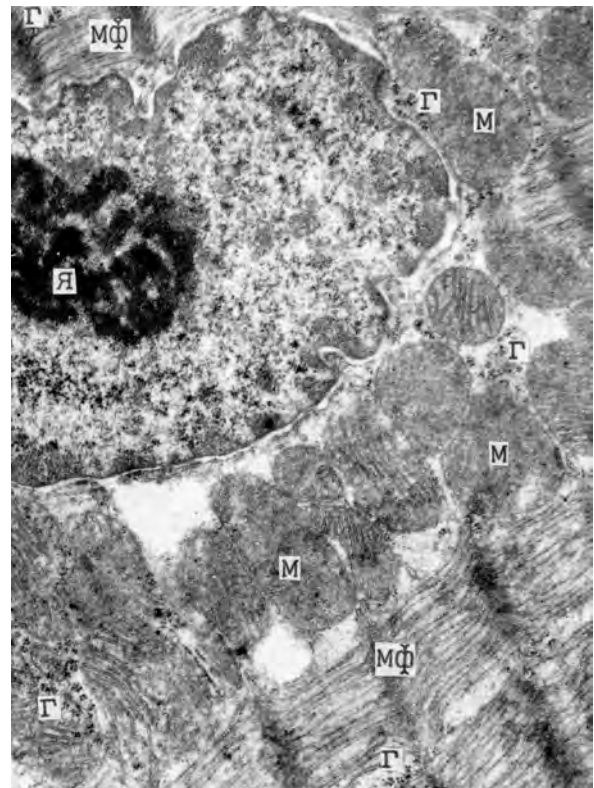


Рис. 31. Пирацетам+ЭС ($\times 20000$).
Активные митохондрии и гранулы
гликогена вокруг ядра кардиомиоцита

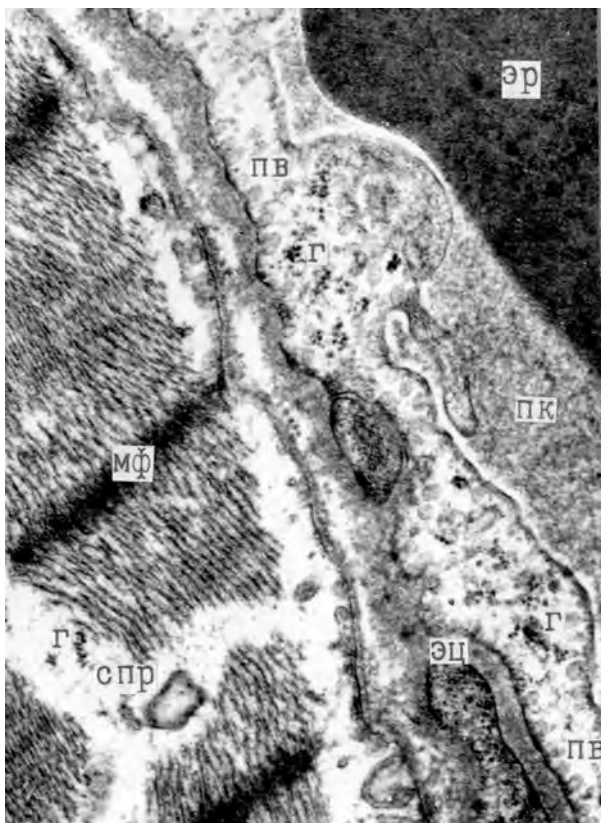


Рис. 32. Пирацетам+ЭС ($\times 30000$).
Слегка отечная цитоплазма эндотелиоцита с
обилием гликогена



Рис. 33. Пирацетам+ЭС ($\times 20000$).
Ядро эндотелио цита с неотечной
цитоплазмой. Обилие гликогена

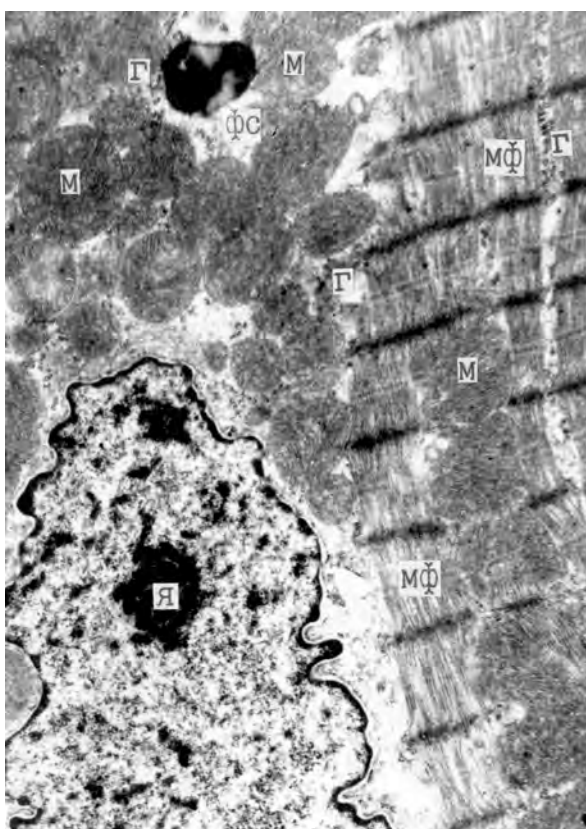


Рис. 34. Никотинамид+ЭС (120000).
Активные митохондрии и гранулы гликогена
вокруг ядра кардиомиоцита

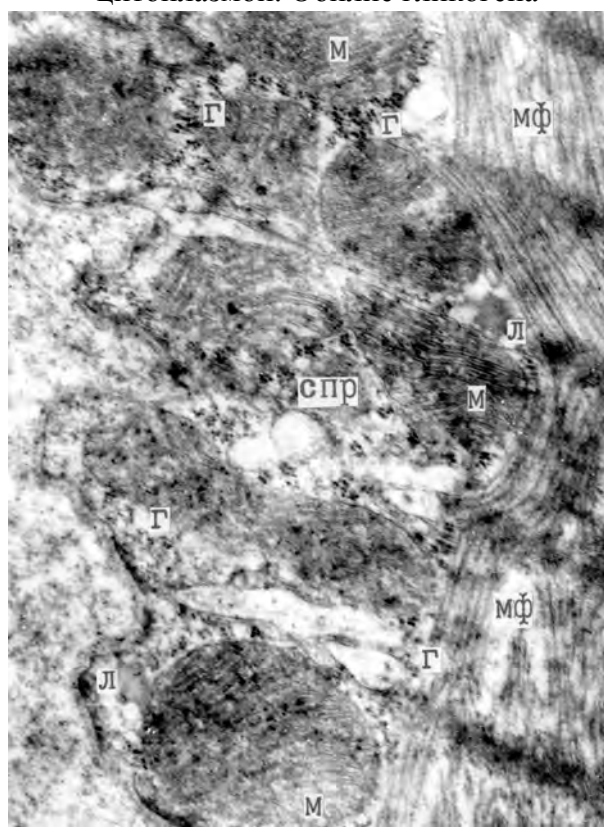


Рис. 35. Никотинамид+ЭС ($\times 30000$).
Обилие гранул гликогена между активными
митохондриями и миофибриллами.
Полости СПР не расширены

Для пирацетама также характерен полиморфизм митохондрий с различной степенью активности. Отмечаются скопления гликогеновых гранул в фестончатых краях кардиомиоцитов, между пучками миофибрилл, митохондриями и в цитоплазме эндотелиоцитов. Капилляры свободно проходимы, содержат эритроциты, цитоплазма эндотелиоцитов не отекает (рис. 31-33).

На фоне никотинамида отмечается наибольшее накопление гликогена, гранулы которого в кардиомиоците располагаются повсеместно. Все митохондрии находятся в состоянии обычной функциональной активности (рис. 34-36).

Таким образом, данными трансмиссионной электронной микроскопии кардиомиоцитов наглядно иллюстрируют выраженное мембрано- и цитопротекторное действие антистрессовых препаратов при ЭС, что доказательно подтверждает их высокую кардиопротекторную активность [68-69].

9. ВЛИЯНИЕ АНТИСТРЕССОВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ АКТИВНОСТЬ КРОВИ

Учитывая неоспоримую значимость стресс-индуцированной активации процессов свертывания крови, что в стрессовой ситуации еще более затрудняет работу сердца, создает риск повышенного тромбообразования, нарушения капиллярного кровообращения в миокарде и даже внезапной сердечной смерти, следующим этапом работы было изучение влияния принятых к исследованию

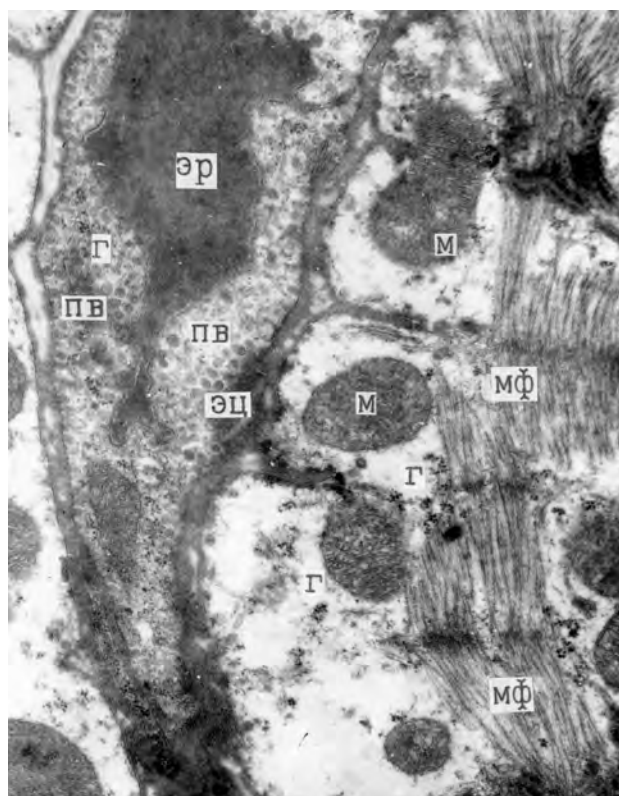


Рис. 36. Никотинамид+ЭС (× 20000).
Эритроцит зажат в просвете капилляра. Цитоплазма эндотелиоцита слегка отекает с обилием пиноцитозных везикул и гранул гликогена

стресспротекторов именно на состояние свертывающей системы крови в условиях ЭС. Показатели гемокоагуляции изучали тремя методами. На электрокоагулографе Н-333 проводили запись электрокоагулограмм, после расшифровки которых определяли следующие параметры: время начала свертывания, продолжительность процесса свертывания крови и время начала ретракции и фибринолиза кровяного сгустка. Эта часть работы выполнена на базе фармакологической лаборатории ГНЦЛС (г. Харьков, зав. - д.мед.н. Н.Ф. Маслова). С помощью агрегометра Thromlite-1006 (СП «Биохиммак»), согласно прилагаемой к прибору инструкции, исследовали степень агрегации тромбоцитов с использованием адреналина в концентрации 10 мкМоль в качестве индуктора агрегации. Протромбиновое время плазмы крови определяли по Квику. Для этой серии опытов у крыс забор крови осуществлялся из хвостовой артерии путем удаления кончика хвоста.

По данным электрокоагулографии у контрольных крыс свертывание крови начинается через $99,6 \pm 6,66$ с после начала забора крови, процесс свертывания продолжается $157,8 \pm 27,54$ с, а ретракция и фибринолиз кровяного сгустка начинаются через $608,4 \pm 43,86$ с. При этом, степень агрегации тромбоцитов крови составляет $11,3 \pm 0,51\%$, а протромбиновое время плазмы — $15,2 \pm 0,70$ с (табл. 8, рис. 37).

Таблица 8

Влияние антистрессовых препаратов на показатели свертывающей системы крови ($M \pm m$, $n=6$)

Условия опыта	Начало свертывания крови, с	Продолжительность процесса свертывания крови, с	Начало ретракции и фибринолиза, с	Степень агрегации тромбоцитов крови, %	Протромбиновое время плазмы крови, с
Контроль ЭС	$99,6 \pm 6,66$	$157,8 \pm 27,54$	$608,4 \pm 43,86$	$11,3 \pm 0,51$	$15,2 \pm 0,70$
Элеутерококк+ЭС	$34,8 \pm 3,36^*$	$91,2 \pm 14,28$	$523,2 \pm 71,40$	$52,4 \pm 3,72^*$	$4,8 \pm 0,48^*$
Феназепам+ЭС	$76,2 \pm 11,04^{**}$	$114,0 \pm 23,46$	$557,4 \pm 122,4$	$19,7 \pm 1,46^{**}$	$13,2 \pm 0,40^{**}$
Пирацетам+ЭС	$75,0 \pm 6,30^{**}$	$88,8 \pm 9,18$	$499,8 \pm 85,68$	$20,7 \pm 1,36^{**}$	$13,8 \pm 0,31^{**}$
Никотинамид+ЭС	$91,8 \pm 6,96^{**}$	$118,2 \pm 13,26$	$655,8 \pm 80,76$	$16,9 \pm 1,24^{**}$	$13,7 \pm 0,21^{**}$
	$75,6 \pm 5,94^{**}$	$100,2 \pm 26,52$	$470,4 \pm 49,74$	$18,9 \pm 1,62^{**}$	$14,3 \pm 0,33^{**}$

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $P < 0,05$ по сравнению с ЭС

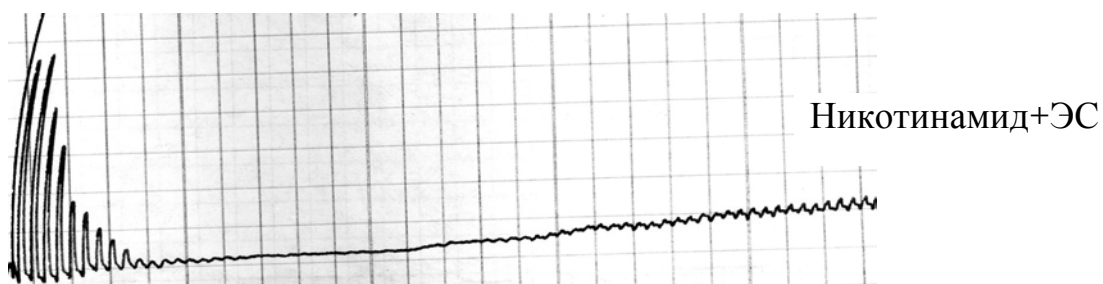
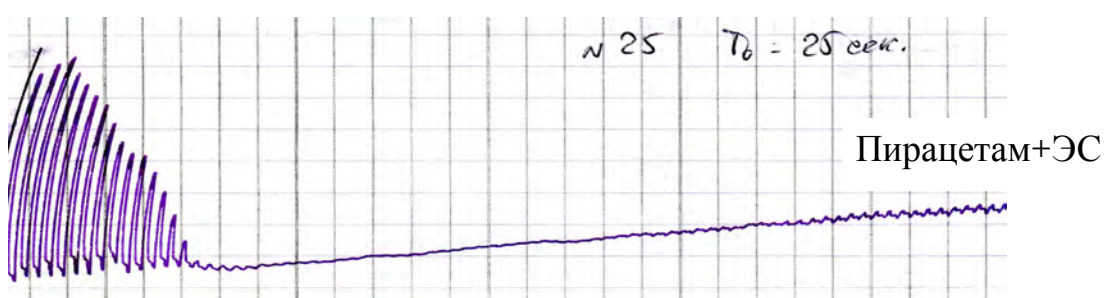
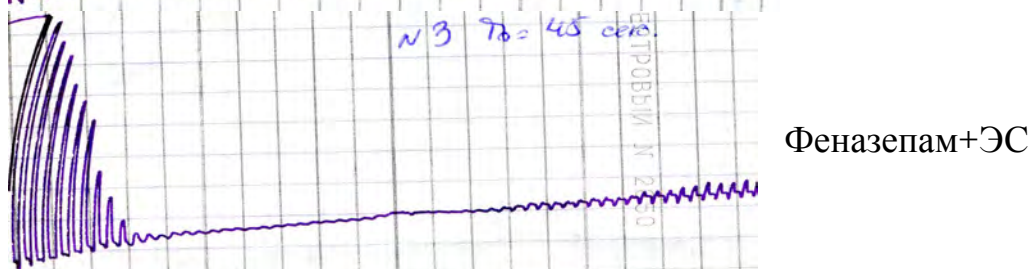
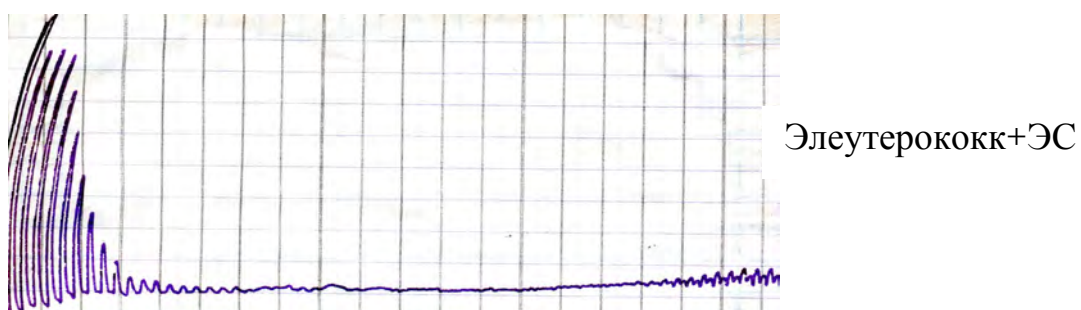
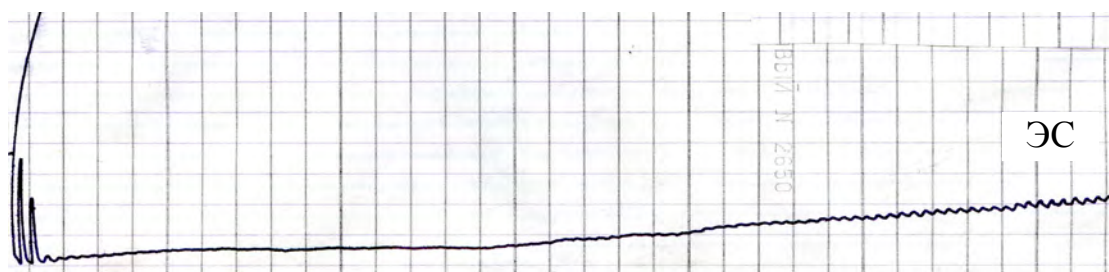
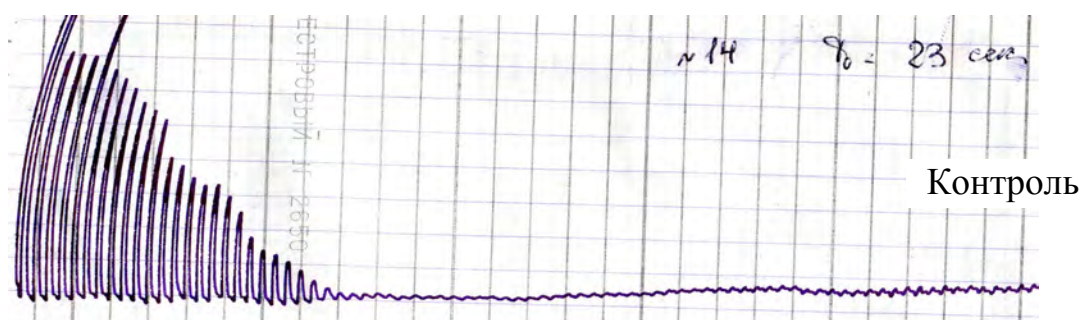


Рис. 37. Электрокоагулограммы в условиях ЭС под влиянием предварительного введения антистрессовых препаратов

Результаты наших исследований показывают, что в условиях использованной модели острого ЭС активируется свертывающая система крови и значительно нарушаются исследованные показатели гемокоагуляции, что также связано с разобщением взаимодействия стресс-лимитирующей и стресс-реализующей систем организма. Повышение коагуляционных и агрегационных свойств крови в наших опытах характеризуется более ранним началом свертывания крови (по сравнению с контролем — в 2,9 раза быстрее), сокращением протромбинового времени на 68% и возрастанием в 4,6 раза степени агрегации тромбоцитов крови (рис.37, табл. 8). Это положение согласуется с мнением многих исследователей, которые связывают наличие электрической нестабильности миокарда, также наблюдаемой и в наших опытах, с синдромом «высокой вязкости крови» в коронарных сосудах. Причем, в крайне тяжелых случаях, особенно на фоне выраженной гиперкатехоламинемии, что имеет место при стрессе, может развиваться ДВС-синдром [31].

Применение изученных антистрессовых препаратов в этих условиях способствует восстановлению нарушенных стрессом показателей свертывающей системы крови у крыс. Под влиянием всех изученных препаратов статистически достоверно нормализуются время начала свертывания крови и протромбиновое время плазмы крови. Такие показатели, как продолжительность процесса свертывания и время начала ретракции и фибринолиза кровяного сгустка в данной серии опытов не изменяются как в условиях ЭС, так и на фоне стресспротекторов. Все исследованные антистрессовые препараты эффективно снижают стресс-индуцированную гиперагрегацию тромбоцитов крови. Восстановление коагуляционных и агрегационных свойств крови на фоне применения исследованных стресспротекторов предупреждает развитие тромбообразования и нарушения коронарного кровообращения, что может рассматриваться в качестве дополнительного патогенетического механизма усиления стресс-лимитирующей системы организма. Такое положительное воздействие

антистрессовых препаратов на коагуляционные и агрегационные свойства крови при стрессе можно объяснить их стимулирующим влиянием на механизмы стресс-лимитирующей системы организма в виде повышения синтеза простагландинов ПГ E и I₂ (простациклина), а также ограничением реакций стресс-реализующей системы в виде снижения стимулирующего влияния адреналина, ионов Ca²⁺ и свободнорадикальных продуктов ПОЛ на функциональную активность тромбоцитов крови [8; 11-12; 16-20; 60-62; 70].

10. КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИСТРЕССОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА, ПОТЕНЦИРОВАННОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНЫМ СТРЕССОМ

Как известно, воздействие ЭС на фоне уже имеющейся кардиоваскулярной патологии, вследствие развития синдрома взаимного отягощения приводит к резкому прогрессированию сердечной недостаточности, вплоть до ее декомпенсации [1; 9-15; 17-21; 31]. Поэтому, представляло интерес изучить кардиопротекторные возможности антистрессовых препаратов в условиях сочетанной патологии сердца при моделировании обратимой ишемии миокарда в виде питуитринового коронароспазма и кальциевой аритмии на фоне острого ЭС [40].

10.1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА — ПИТУИТРИНОВЫЙ КОРОНАРОСПАЗМ

Согласно дизайну исследования и условиям опытов (см. стр. 27), у крыс сначала моделировали обратимую ишемию миокарда (коронароспазм) «в чистом виде» путем внутрибрюшинного введения ампульного раствора питуитрина (5 ЕД в 1 мл) из расчета 10 ЕД/кг — питуитриновый коронароспазм (ПК). Изменения сердечной деятельности и гемодинамики рассматривались в динамике. При этом, по данным ЭКГ отмечались сроки развития сердечной недостаточности и определялся период наиболее выраженных изменений

функций сердца. И именно в эти сроки проводились записи реограмм для определения УОК, МОК, СИ, УИ, регистрировался уровень АД, производился забой животных для проведения биохимических методик по определению уровня МДА, содержанию ионов Ca^{2+} , гликогена в миокарде и определение сывороточной активности ферментов ЛДГ и ЛДГ₁.

Аналогичным образом проводили исследования, воспроизводя модельную ишемию миокарда уже на пике острого нейрогенного ЭС, также выполненного по методике Ф.П. Ведяева «Конфликт афферентных раздражений» [39], и анализировали исследуемые показатели в сравнении с интактным контролем, с моделью сердечной недостаточности без отягощения стрессом, а также на фоне предварительного введения каждого из стресспротектора.

При исследовании электрокардиографическим методом биоэлектрической активности миокарда установлено, что введение питуитрина вызывает экспериментальную обратимую ишемию миокарда, причем наиболее выраженные изменения по данным ЭКГ отмечаются на 5-7-ой минутах после введения препарата (рис. 38, 41). При этом, начиная с 3-ей минуты наблюдения, интервал R-R достоверно увеличивается (к 5-ой минуте в 1,7 раза), а ЧСС, соответственно, урежается в 1,7 раза (с $406,2 \pm 9,18$ уд/мин. до $240,7 \pm 12,41$ уд/мин.). Начиная с 3-ей минуты наблюдения, амплитуда зубца Т резко увеличивается — к 5-ой минуте опыта уже в 3,4 раза (с $0,14 \pm 0,01$ мВ до $0,48 \pm 0,034$ мВ), также на 5-7-ой минуте регистрируется ишемическое смещение сегмента S-T выше изоэлектрической линии. При дальнейшем наблюдении отмечается постепенная нормализация показателей ЭКГ: к 20-ой минуте восстанавливается ЧСС и амплитуда зубца Т до исходного уровня, а сегмент S-T опускается на уровень изолинии уже на 10-ой минуте наблюдения.

Как видно из представленных рисунков, развитие питуитринового коронарораспазма (ПК) в условиях ЭС (ЭС+ПК) сопровождается более выраженными и длительными изменениями ЭКГ. Прежде всего, ЧСС у стрессированных крыс перед моделированием ПК уже составляет

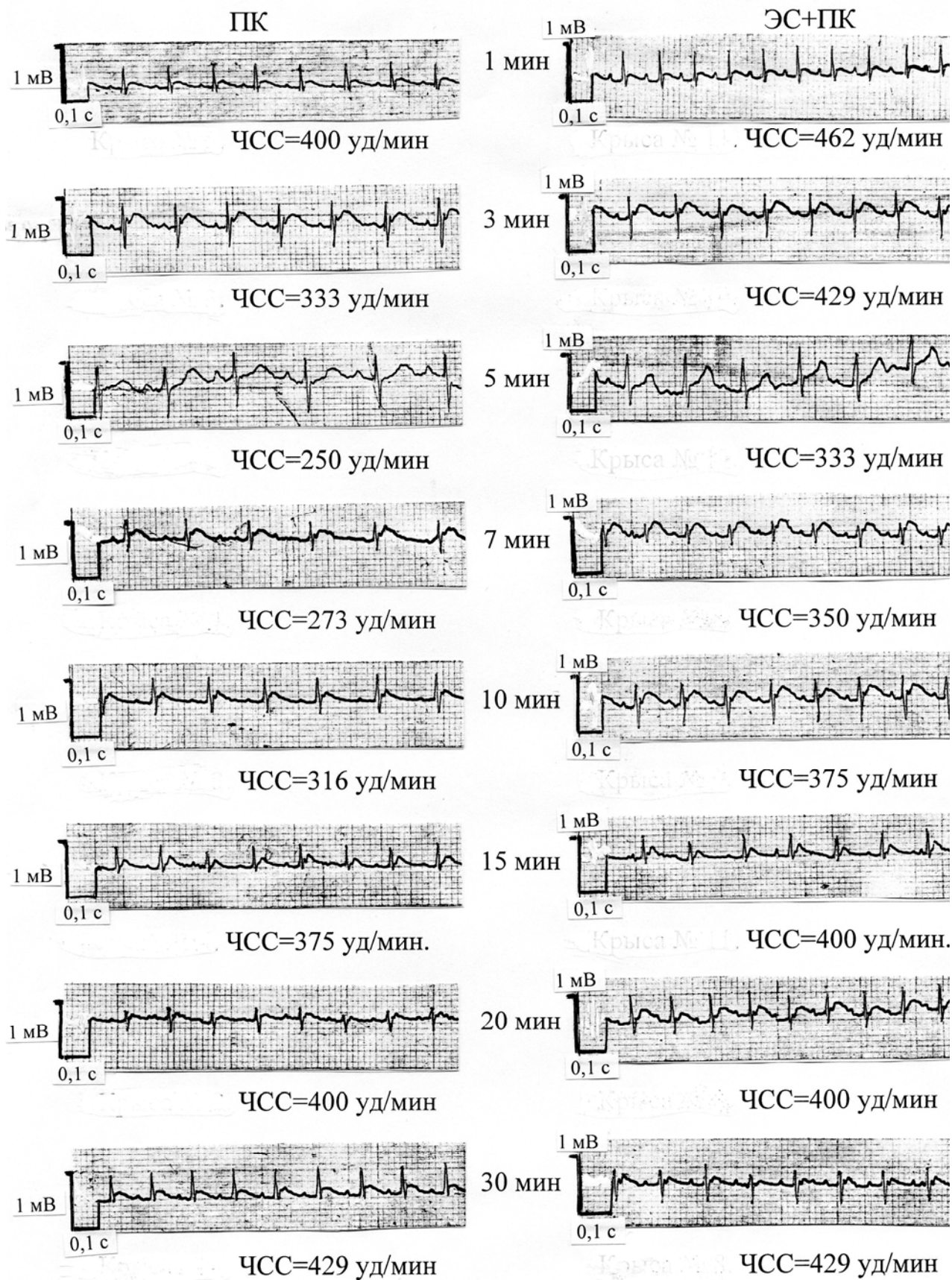


Рис. 38. Динамика изменения ЭКГ в условиях питуитринового коронароспазма (ПК) и питуитринового коронароспазма на фоне ЭС (ЭС+ПК)

482,3±6,46 уд/мин, что превышает исходный уровень 406,2±9,18 уд/мин до ЭС на 19%. Амплитуда зубца Т не изменяется (0,15±0,017 мВ), сегмент S-T расположен на уровне изоэлектрической линии.

При дальнейшем наблюдении в динамике сохраняется закономерность изменения ЧСС, наблюдаемая в опытах с ПК без стресса (рис. 38, 41), однако, возвращение этого показателя к первоначальному уровню отмечается лишь к 50-ой минуте наблюдения, что на 30 минут превышает этот показатель в условиях ПК без ЭС. Амплитуда зубца Т возрастает аналогичным образом, а ишемическое смещение сегмента S-T выше изолинии начинается уже со 2-ой минуты наблюдения и сохраняется до 35 минут, т.е. в 8 раз дольше. Кроме того, в некоторых случаях у животных на 15-20-й минутах наблюдения возникают транзиторные нарушения биоэлектрической активности миокарда в виде синусовой брадиаритмии, нарушения внутрипредсердной проводимости (двухфазный зубец Р) и процессов реполяризации (деформированный сегмент S-T).

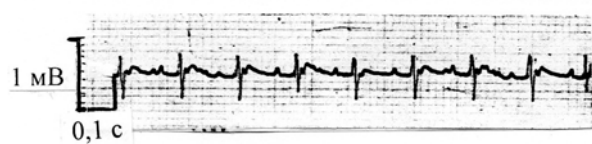
На этом фоне предварительное введение изученных стресспротекторов восстанавливает коронарный резерв сердца, что подтверждается положительной динамикой исследованных показателей ЭКГ (рис. 39-41).

Под влиянием элеутерококка, при исходной ЧСС 397,2±9,18 уд/мин, наиболее выраженное уменьшение ЧСС отмечается на 7-ой минуте наблюдения и достигает 323,0±2,89 уд/мин, а нормализация ЧСС отмечается с 15-ой минуты. При этом амплитуда зубца Т, начиная с 3-ей минуты опыта, достоверно возрастает и нормализуется к 20-ой минуте, а ишемическое смещение сегмента S-T выше изоэлектрической линии регистрируется с 3-ей до 15-ой минуты наблюдения.

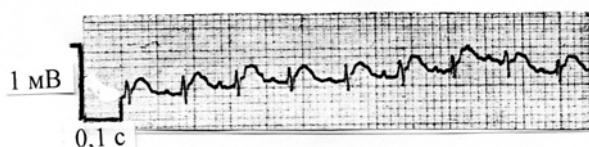
Под влиянием феназепама, при исходной ЧСС 405,5±9,18 уд/мин, наиболее выраженное уменьшение ЧСС также отмечается на 7-ой минуте наблюдения и достигает 336,8±6,29 уд/мин, а нормализация ЧСС отмечается с 20-ой минуты. При этом амплитуда зубца Т достоверно возрастает, начиная с 5-ой минуты опыта, и нормализуется к 30-ой минуте, а ишемическое смещение

Элеутерококк+ЭС+ПК

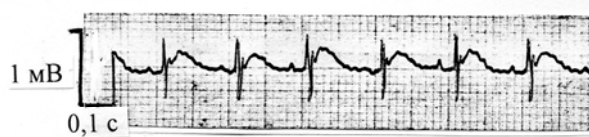
Феназепам+ЭС+ПК



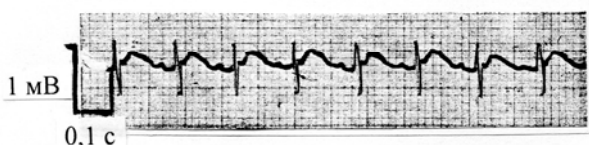
Крыса № 10. ЧСС=375 уд/мин



Крыса № 10. ЧСС=375 уд/мин



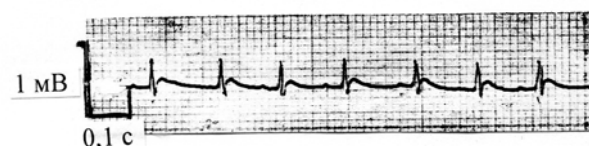
Крыса № 10. ЧСС=333 уд/мин



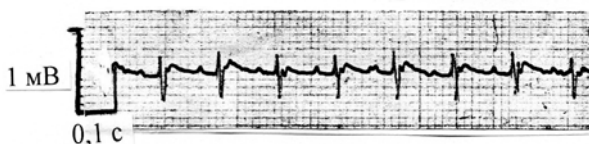
Крыса № 10. ЧСС=333 уд/мин



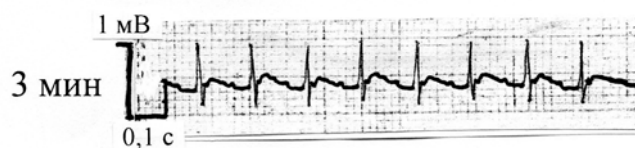
Крыса № 10. ЧСС=353 уд/мин



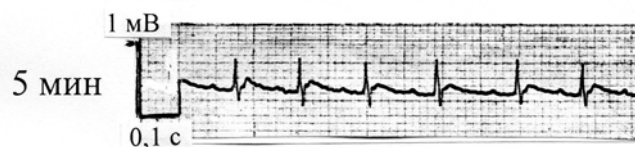
Крыса № 10. ЧСС=375 уд/мин.



Крыса № 10. ЧСС=400 уд/мин



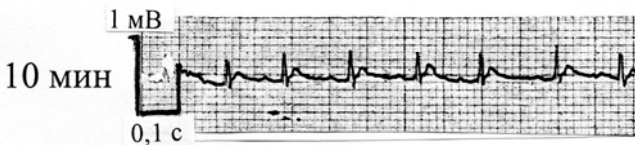
Крыса № 23. ЧСС=375 уд/мин



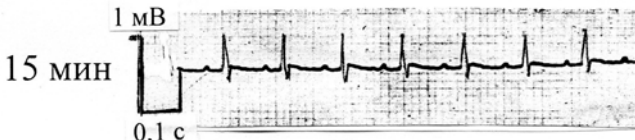
Крыса № 23. ЧСС=353 уд/мин



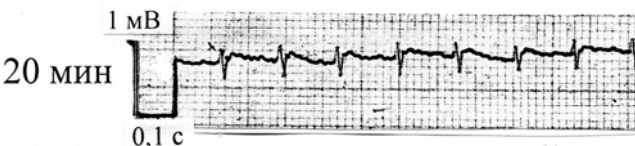
Крыса № 23. ЧСС=333 уд/мин



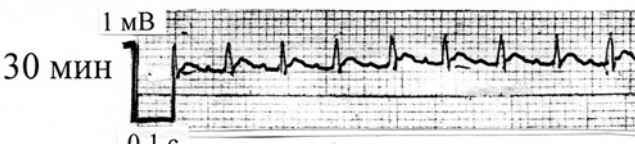
Крыса № 23. ЧСС=353 уд/мин



Крыса № 23. ЧСС=370 уд/мин



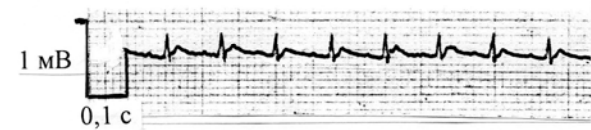
Крыса № 23. ЧСС=380 уд/мин



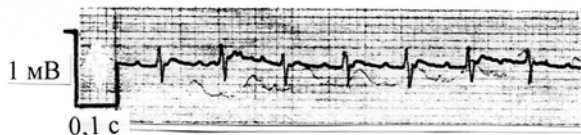
Крыса № 19. ЧСС=400 уд/мин

Рис. 39. Влияние элеутерококка и феназепама на ЭКГ в условиях питуитринового коронарораспазма на фоне эмоционального стресса (ЭС+ПК) в динамике

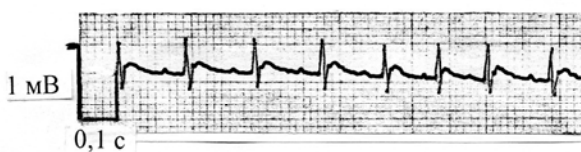
Пирацетам+ЭС+ПК



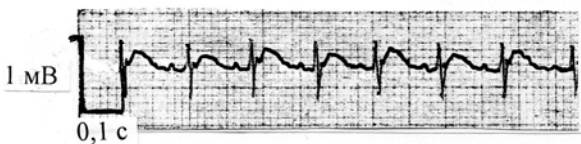
ЧСС=375 уд/мин



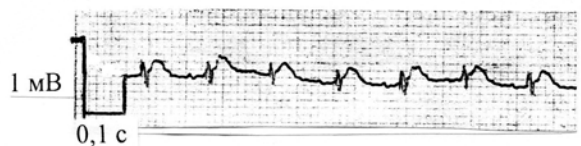
ЧСС=353 уд/мин



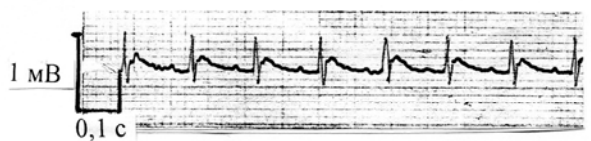
ЧСС=350 уд/мин



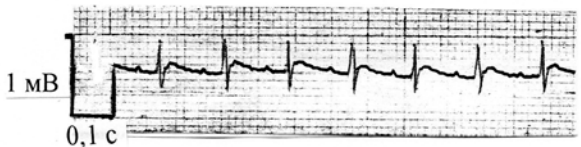
ЧСС=353 уд/мин



ЧСС=353 уд/мин

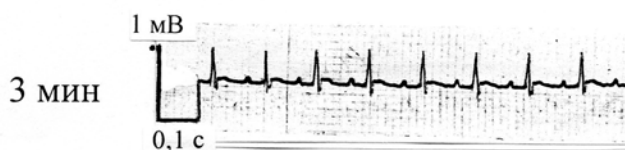


ЧСС=375 уд/мин

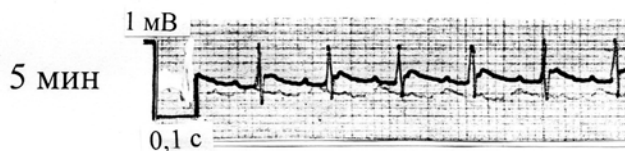


ЧСС=375 уд/мин

Никотинамид+ЭС+ПК



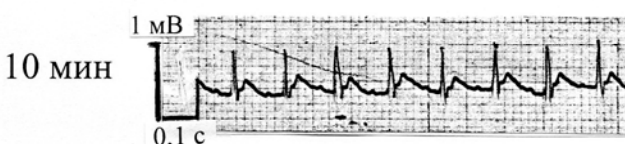
ЧСС=400 уд/ми



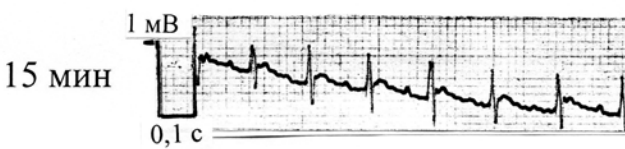
ЧСС=340 уд/ми



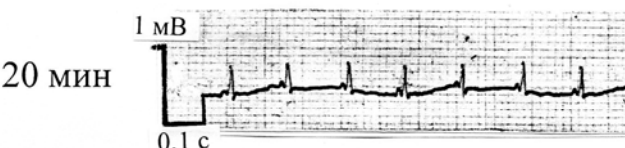
ЧСС=333 уд/ми



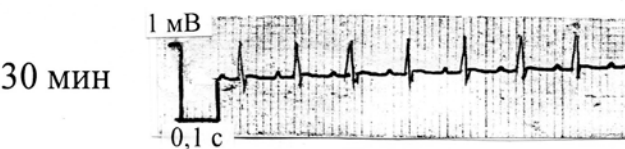
ЧСС=429 уд/ми



ЧСС=353 уд/ми



ЧСС=390 уд/ми



ЧСС=400 уд/ми

Рис. 40. Влияние пирацетама и никотинамида на ЭКГ в условиях питуитринового коронарспазма на фоне эмоционального стресса (ЭС+ПК) в динамике

сегмента S-T выше изоэлектрической линии регистрируется только на 7-ой минуте наблюдения.

Под влиянием пирацетама, при исходной ЧСС $401,3 \pm 9,18$ уд/мин, наиболее выраженное уменьшение ЧСС отмечается на 10-ой минуте наблюдения и достигает $350,0 \pm 7,14$ уд/мин, а нормализация ЧСС отмечается к 30-ой минуте. При этом амплитуда зубца Т достоверно возрастает, начиная с 3-ей минуты опыта, и нормализуется к 35-ой минуте, а ишемическое смещение сегмента S-T выше изоэлектрической линии регистрируется с 7-ой до 20-ой минуты наблюдения.

Под влиянием никотинамида, при исходной ЧСС $396,5 \pm 9,18$ уд/мин, наиболее выраженное уменьшение ЧСС отмечается на 7-ой минуте наблюдения и достигает $336,3 \pm 3,4$ уд/мин, а нормализация ЧСС отмечается к 20-ой минуте. При этом амплитуда зубца Т достоверно возрастает с 3-ей минуты опыта, и нормализуется к 30-ой минуте, а ишемическое смещение сегмента S-T выше изоэлектрической линии регистрируется в течение 7-10-ой минут наблюдения.

Противоишемическое действие антистрессовых препаратов в условиях питуитринового коронарспазма на фоне эмоционального стресса

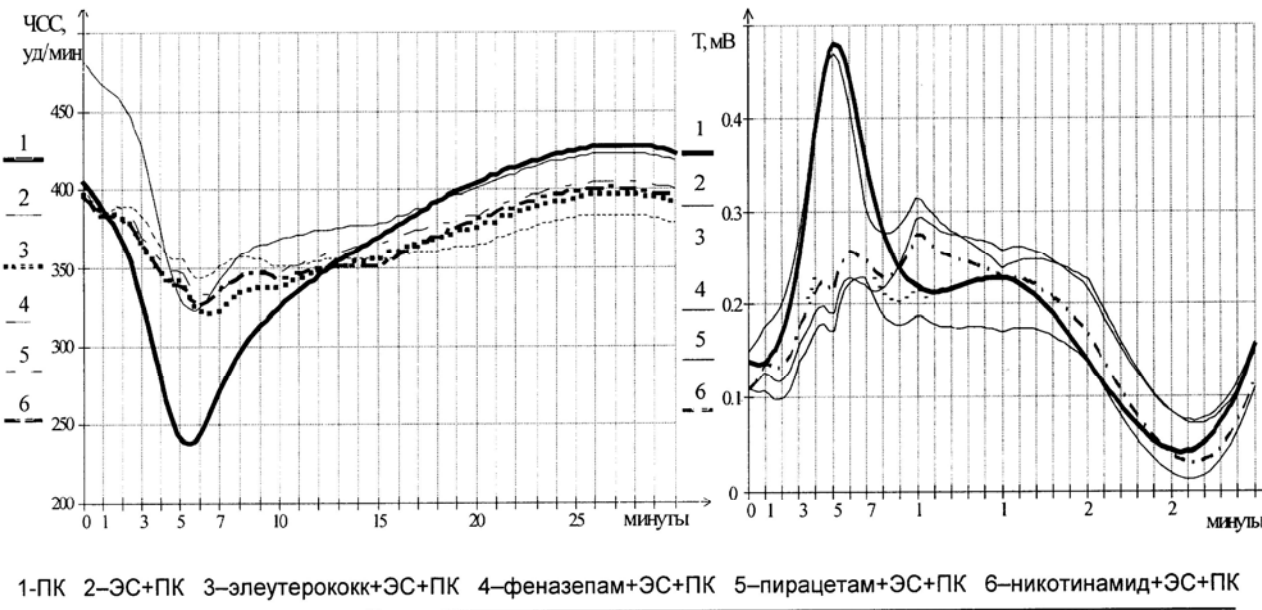


Рис. 41. Влияние антистрессовых препаратов на ЧСС и амплитуду зубца Т в условиях питуитринового коронарспазма (ПК) и питуитринового коронарспазма на фоне эмоционального стресса (ЭС+ПК)

Для изучения гемодинамических эффектов запись реограмм и АД проводилась на 5-7-ой минутах наблюдения, когда, по данным ЭКГ, отмечаются наиболее выраженные изменения сердечной деятельности. Как видно из рис. 42, развитие коронароспазма сопровождается значительной деформацией реографических волн: вершины становятся заостренными, появляется множество дополнительных волн на восходящем и нисходящем коленах, удлиняется время сердечного цикла, нарушается симметричность записей. И хотя УОК в условиях модельной ишемии ПК не изменяется ($0,153 \pm 0,021$ мл по сравнению с $0,195 \pm 0,005$ мл в контроле), на 40% уменьшается МОК (с $61,69 \pm 2,22$ мл/мин до $36,99 \pm 6,16$ мл/мин), на 41% СИ (с $3,45 \pm 0,16$ л/мин/м² до $2,02 \pm 0,29$ л/мин/м²), и на 24% УИ (с $10,9 \pm 0,34$ мл/м² до $8,3 \pm 1,08$ мл/м²). Уровень системного АД повышается на 11% — с $99,83 \pm 1,22$ мм рт.ст. до $110,83 \pm 2,39$ мм рт.ст. Величина ОПСС возрастает в 2 раза — с $130,1 \pm 4,44$ мН·м·с⁻⁴ до $255,3 \pm 28,68$ мН·м·с⁻⁴ (табл. 9).

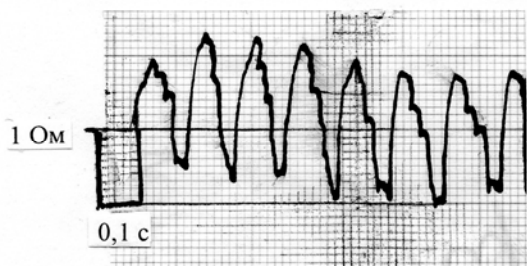
Таблица 9

Влияние антистрессовых препаратов на показатели гемодинамики в условиях питуитринового коронароспазма на фоне эмоционального стресса (ЭС+ПК) на 5-7-ой минутах наблюдения ($M \pm m$, $n=6$)

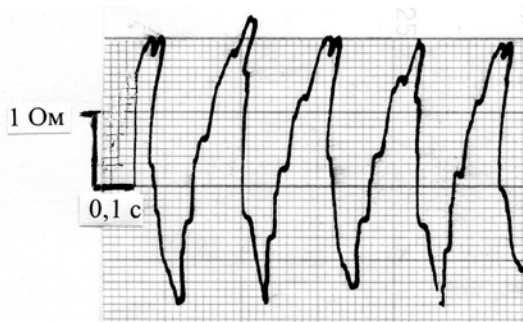
Условия опыта	УОК, мл	МОК, мл/мин.	АД, мм рт.ст.	ОПСС, мН·м·с ⁻⁴	СИ, л/мин/м ²	УИ, мл/м ²
Контроль	$0,195 \pm 0,005$	$61,69 \pm 2,22$	$99,83 \pm 1,22$	$130,1 \pm 4,44$	$3,45 \pm 0,16$	$10,9 \pm 0,34$
ПК	$0,153 \pm 0,021$	$36,99 \pm 6,16^*$	$110,83 \pm 2,39^*$	$255,3 \pm 28,68^*$	$2,02 \pm 0,29^*$	$8,3 \pm 1,08^*$
ЭС+ПК	$0,273 \pm 0,025$ */•	$90,22 \pm 13,64$ •	$127,5 \pm 2,55$ */•	$121,2 \pm 10,73$ •	$5,23 \pm 0,82$ •	$15,7 \pm 1,31$ */•
Элеутерококк +ЭС+ПК	$0,499 \pm 0,041$ */•/••	$158,29 \pm 12,37$ */•/••	$120,83 \pm 1,54$ */•	$63,2 \pm 4,66$ */•/••	$7,87 \pm 0,77$ */•/••	$24,9 \pm 2,02$ */•/••
Феназепам +ЭС+ПК	$0,449 \pm 0,037$ */•/••	$150,93 \pm 11,1$ */•/••	$96,67 \pm 2,47$ •/••	$52,7 \pm 4,59$ */•/••	$8,01 \pm 0,53$ */•/••	$23,8 \pm 1,43$ */•/••
Пирацетам +ЭС+ПК	$0,262 \pm 0,016$ */•	$92,2 \pm 5,93$ */•	$93,33 \pm 2,47$ */•/••	$82,5 \pm 5,79$ */•/••	$4,75 \pm 0,32$ */•	$13,5 \pm 0,96$ */•
Никотинамид +ЭС+ПК	$0,347 \pm 0,037$ */•	$116,68 \pm 12,34$ */•	$109,17 \pm 2,71$ */••	$78,5 \pm 9,76$ */•/••	$6,44 \pm 0,34$ */•	$19,2 \pm 1,71$ */•

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем;

• — $P < 0,05$ по сравнению с ПК; •• — $P < 0,05$ по сравнению с ЭС+ПК



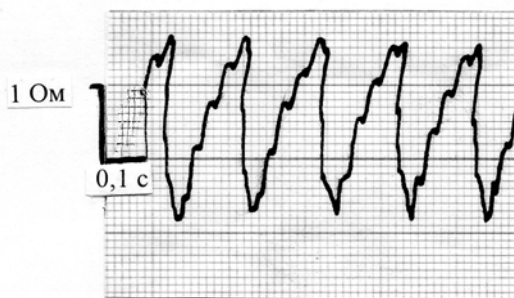
Контроль



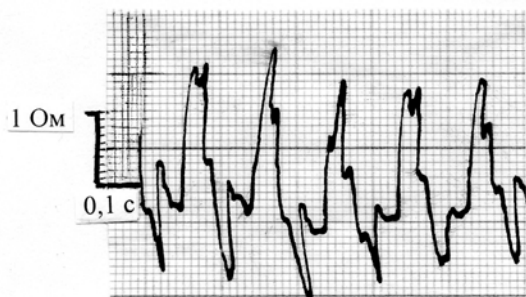
Элеутерококк+ЭС+ПК



Питуитриновый коронароспазм (ПК)



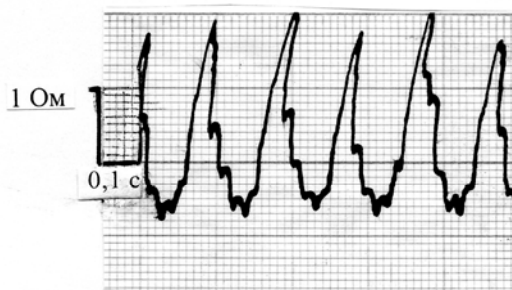
Феназепам+ЭС+ПК



Питуитриновый коронароспазм на фоне
эмоционального стресса (ЭС+ПК)



Пирацетам+ЭС+ПК



Никотинамид+ЭС+ПК

Рис. 42. Реограммы в условиях питуитринового коронароспазма (ПК) и питуитринового коронароспазма на фоне эмоционального стресса (ЭС+ПК) под влиянием предварительного введения антистрессовых препаратов

Гемодинамические нарушения по гиперкинетическому типу, характерные для ЭС, преобладают и в условиях ЭС+ПК. Как видно из рис. 42, реографические кривые еще более деформированны, чем при ПК: вершины становятся зазубренными, дополнительные волны глубокие, точки начала подъема кривых располагаются на различных уровнях относительно изолинии, резко нарушена регулярность и симметричность записей. При этом, УОК повышается относительно контроля на 40%, и по сравнению с ПК на 78% — до $0,273 \pm 0,025$ мл. По сравнению с ПК увеличиваются до исходного уровня МОК ($90,22 \pm 13,64$ мл/мин) и СИ ($5,23 \pm 0,82$ л/мин/м²). В условиях ЭС+ПК отмечается подъем уровня АД на 28% по сравнению с контролем, и на 17% по сравнению с ПК — до $127,5 \pm 2,55$ мм рт.ст., а величина ОПСС остается на уровне контроля — $121,2 \pm 10,73$ мН·м·с⁻⁴ (табл. 9).

Как видно из представленных рисунка и таблицы, в условиях ЭС+ПК на фоне стресспротекторов происходят адаптивные изменения параметров гемодинамики. При этом, реограммы становятся более правильной формы (пирацетам>никотинамид>феназепам>элеутерококк), сохраняется симметричность записей (рис. 42).

Элеутерококк наиболее выражено из числа исследованных препаратов повышает УОК — до $0,499 \pm 0,041$ мл (на 83% по сравнению с ЭС+ПК), и МОК — до $158,29 \pm 12,37$ мл/мин (на 75% по сравнению с ЭС+ПК). В соответствии с этим, наибольших значений в этой серии опытов достигают СИ — $7,87 \pm 0,77$ л/мин/м², и УИ — $24,88 \pm 2,02$ мл/м². Уровень АД по сравнению с ЭС+ПК не изменяется — $120,83 \pm 1,54$ мм рт.ст., но ОПСС снижается на 51% ниже контрольного значения — до $63,2 \pm 4,66$ мН·м·с⁻⁴.

Феназепам также повышает УОК по сравнению с ЭС+ПК на 64% (до $0,444 \pm 0,037$ мл) и на 67% МОК (до $150,93 \pm 11,1$ мл/мин), что, соответственно, вызывает повышение СИ до $8,01 \pm 0,53$ л/мин/м² и УИ до $23,8 \pm 1,43$ мл/м². Но уровень АД при этом нормализуется — $96,67 \pm 2,47$ мм рт.ст., а величина ОПСС

достигает наименьшего значения в этой серии опытов — $52,7 \pm 4,59 \text{ мН} \cdot \text{м} \cdot \text{с}^{-4}$, что на 60% ниже по сравнению с контролем.

Пирацетам в условиях ЭС+ПК не влияет на УОК, МОК, СИ и УИ, величины которых соответствуют $0,262 \pm 0,016 \text{ мл}$, $92,2 \pm 5,93 \text{ мл/мин}$, $4,75 \pm 0,32 \text{ л/мин/м}^2$ и $13,5 \pm 0,96 \text{ мл/м}^2$. Зато под влиянием пирацетама в этой серии опытов отмечается наиболее выраженный гипотензивный эффект — АД снижается на 7% ниже уровня контроля и достигает $93,33 \pm 2,47 \text{ мм рт.ст.}$ Уровень ОПСС снижается на 37% ниже исходного значения — до $82,5 \pm 5,79 \text{ мН} \cdot \text{м} \cdot \text{с}^{-4}$.

Никотинамид также достоверно не влияет на величины УОК, МОК, СИ и УИ по сравнению с ЭС+ПК, значения которых составляют $0,347 \pm 0,037 \text{ мл}$, $116,68 \pm 12,34 \text{ мл/мин.}$, $6,44 \pm 0,34 \text{ л/мин/м}^2$ и $19,2 \pm 1,71 \text{ мл/м}^2$. Уровень АД снижается незначительно и соответствует уровню ПК — $109,17 \pm 2,71 \text{ мм рт.ст.}$ А величина ОПСС снижается даже ниже исходного уровня и достигает $78,5 \pm 9,76 \text{ мН} \cdot \text{м} \cdot \text{с}^{-4}$ ($P < 0,05$).

Метаболической основой наблюдаемых при экспериментальной ишемии миокарда функциональных нарушений сердечной деятельности являются грубые нарушениями всех видов обмена веществ (табл. 10). Результаты этой серии опытов показывают, что развитие коронароспазма характеризуется усилением свободнорадикального ПОЛ в тканях миокарда, где уровень МДА по сравнению с контролем повышается на 18% — с $105,1 \pm 1,36 \text{ мкмоль/г}$ до $123,8 \pm 1,49 \text{ мкмоль/г}$, и на 13% в сыворотке крови — с $21,7 \pm 0,25 \text{ мкмоль/л}$ до $24,6 \pm 0,69 \text{ мкмоль/л}$. Это сочетается с развитием гиперкальциемии — содержание ионов Ca^{2+} увеличивается на 8% — до $2,59 \pm 0,010 \text{ ммоль/л}$ против $2,4 \pm 0,01 \text{ ммоль/л}$, и гиперкальцигистии — уровень ионов Ca^{2+} в миокарде повышается на 36% — с $0,14 \pm 0,002 \text{ ммоль/г}$ до $0,19 \pm 0,004 \text{ ммоль/г}$. При этом, в миокарде на 21% уменьшаются запасы гликогена — с $3,98 \pm 0,034 \text{ мг/г}$ до $3,14 \pm 0,084 \text{ мг/г}$, а в сыворотке в 2,2 раза повышается активность фермента ЛДГ и в 3,6 раза активность его сердечной фракции ЛДГ₁.

Таблица 10

Влияние антистрессовых препаратов на основные показатели метаболизма миокарда в условиях питуитринового коронаростазма на фоне эмоционального стресса (ЭС+ПК), ($M \pm m$, $n=6$)

Условия опыта	МДА в миокарде, мкмоль/г	МДА в сыворотке крови, мкмоль/л	Ca^{2+} в миокарде, ммоль/г	Ca^{2+} в сыворотке крови, ммоль/л	Гликоген в миокарде, мг/г	Активность общей ЛДГ, мккатал/л	Активность ЛДГ ₁ , мккатал/л
Контроль ПК	105,1 $\pm$ 1,36 123,8 $\pm$ 1,49 *	21,7 $\pm$ 0,25 24,6 $\pm$ 0,69 *	0,14 $\pm$ 0,002 0,19 $\pm$ 0,004 *	2,4 $\pm$ 0,01 2,6 $\pm$ 0,01 *	3,9 $\pm$ 0,03 3,1 $\pm$ 0,08 *	9,1 $\pm$ 0,36 20,4 $\pm$ 0,56 *	0,9 $\pm$ 0,03 3,3 $\pm$ 0,17 *
ЭС+ПК	154,4 $\pm$ 1,23 */•	29,4 $\pm$ 0,22 */•	0,19 $\pm$ 0,003 *	3,2 $\pm$ 0,02 */•	1,9 $\pm$ 0,08 */•	21,9 $\pm$ 0,73 *	3,9 $\pm$ 0,15 */•
Элеутерококк +ЭС+ПК	112,4 $\pm$ 1,80 */••	23,8 $\pm$ 0,66 */••	0,18 $\pm$ 0,004 *	2,6 $\pm$ 0,01 */••	3,3 $\pm$ 0,08 */••	20,0 $\pm$ 0,41 */••	2,5 $\pm$ 0,22 */••
Феназепам +ЭС+ПК	108,7 $\pm$ 1,49 •/••	20,9 $\pm$ 0,19 */•/••	0,18 $\pm$ 0,009 *	2,5 $\pm$ 0,05 •/••	3,5 $\pm$ 0,13 */•/••	18,9 $\pm$ 0,53 */••	2,6 $\pm$ 0,22 */•/••
Пирацетам +ЭС+ПК	110,9 $\pm$ 1,53 */•/••	20,0 $\pm$ 0,25 */•/••	0,16 $\pm$ 0,003 */•/••	2,5 $\pm$ 0,04 •/••	3,8 $\pm$ 0,12 •/••	16,5 $\pm$ 0,88 */•/••	2,1 $\pm$ 0,18 */•/••
Никотинамид +ЭС+ПК	114,0 $\pm$ 2,49 */•/••	20,6 $\pm$ 0,14 */•/••	0,17 $\pm$ 0,004 */•/••	2,8 $\pm$ 0,03 */•/••	3,3 $\pm$ 0,07 */••	20,2 $\pm$ 0,69 */••	2,0 $\pm$ 0,09 */•/••

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем;

• — $P < 0,05$ по сравнению с ПК; •• — $P < 0,05$ по сравнению с ЭС+ПК

Еще более выраженные метаболические нарушения наблюдаются при введении питуитрина на фоне ЭС: на 35% возрастает уровень МДА в сыворотке крови — до 29,4 $\pm$ 0,22 мкмоль/л, и на 47% в тканях миокарда — до 154,4 $\pm$ 1,23 мкмоль/г. Еще выше поднимается уровень ионов Ca^{2+} в сыворотке крови — до 3,2 $\pm$ 0,02 ммоль/л, что на 33% выше уровня контроля. Запасы гликогена в миокарде снижаются на 51% по сравнению с контролем — до 1,92 $\pm$ 0,079 мг/г. Выраженные повреждения мембран сарколеммы миокарда характеризуется массивным выходом в кровяное русло ферментов ЛДГ и ЛДГ₁, активность которых при этом возрастает соответственно в 2,4 раза и в 4,2 раза. Важно отметить, что в условиях ЭС+ПК содержание ионов Ca^{2+} в миокарде остается на уровне ПК — 0,19 $\pm$ 0,003 ммоль/г, что свидетельствует об активном функционировании саморегуляторных систем перераспределения избыточного количества ионов Ca^{2+} мембранными структурами клеток.

Как видно из представленной таблицы 10, предварительное введение стресспротекторов оказывает положительное влияние на динамику изученных биохимических показателей в условиях индуцированной стрессом ишемии миокарда.

Элеутерококк в условиях ЭС+ПК, из числа исследованных биохимических показателей, наиболее эффективно снижает содержание МДА в миокарде до $112,4 \pm 1,80$ мкмоль/г — на 27% по сравнению с ЭС+ПК, и активность фермента ЛДГ₁ в сыворотке крови до $2,5 \pm 0,22$ мккатал/л — на 36% по сравнению с ЭС+ПК, но полной нормализации этих показателей не отмечается. Остальные изученные показатели метаболизма миокарда улучшаются по сравнению с ЭС+ПК, но их значения находятся на уровне ПК: содержание МДА в сыворотке крови снижается до $23,8 \pm 0,66$ мкмоль/л, уровень ионов Ca^{2+} в сыворотке крови и миокарде уменьшается до $2,6 \pm 0,01$ ммоль/л и $0,18 \pm 0,004$ ммоль/г соответственно, запасы гликогена в миокарде повышаются до $3,3 \pm 0,08$ мг/г, а активность общей ЛДГ снижается до $20,0 \pm 0,41$ мккатал/л.

Феназепам наиболее эффективно ограничивает гиперкальциемию и уровень МДА в миокарде, достоверно нормализуя значения этих показателей в условиях ЭС+ПК — $2,5 \pm 0,05$ ммоль/л и $108,7 \pm 1,49$ мкмоль/г соответственно. При этом, содержание МДА в сыворотке крови снижается на 4% ниже исходного уровня и достигает $20,9 \pm 0,19$ мкмоль/л. Содержание ионов Ca^{2+} в миокарде остается на уровне ПК — $0,18 \pm 0,009$ ммоль/г. На фоне феназепама по сравнению с ЭС+ПК отмечается повышение содержания гликогена в миокарде на 84% — до $3,5 \pm 0,13$ мг/г, на 14% снижается сывороточная активность общей ЛДГ, и на 67% активность ЛДГ₁ — до $18,9 \pm 0,53$ мккатал/л и $2,6 \pm 0,22$ мккатал/л соответственно, однако, эти показатели полностью не нормализуются.

Пирацетам нормализует содержание ионов Ca^{2+} в сыворотке крови — $2,5 \pm 0,04$ ммоль/л, и гликогена в миокарде — $3,8 \pm 0,12$ мг/г. По сравнению с ЭС+ПК на 16% снижается содержание ионов Ca^{2+} в миокарде — до $0,16 \pm 0,003$ ммоль/г, на 28% уровень МДА в миокарде — до $110,9 \pm 1,53$ мкмоль/г,

и сывороточную активность ферментов ЛДГ и ЛДГ₁ — до $16,5 \pm 0,88$ мккатал/л и $2,1 \pm 0,18$ мккатал/л, т.е. на 25% 46% соответственно, однако, нормализации этих показателей не отмечается. Из числа исследованных стресспротекторов, пирацетам наиболее выражено снижает содержание МДА в сыворотке крови — до $20,0 \pm 0,25$ мкмоль/л, что на 8% ниже контрольного уровня.

Никотинамид в условиях ЭС+ПК на 5% снижает содержание МДА в сыворотке крови ниже контрольного уровня — до $20,6 \pm 0,14$ мкмоль/л. Но уровень гиперкальциемии, содержание гликогена в миокарде и активность общей ЛДГ остаются на уровне ПК, значения которых соответствуют $2,8 \pm 0,03$ ммоль/л, $3,3 \pm 0,07$ мг/г и $20,2 \pm 0,69$ мккатал/л. А содержание ионов Ca^{2+} и МДА в миокарде, активность фермента ЛДГ₁ снижаются достоверно ниже уровней ЭС+ПК и ПК — до $0,17 \pm 0,004$ ммоль/г, $114,0 \pm 2,49$ мкмоль/г и $2,0 \pm 0,09$ мккатал/л соответственно, но нормализации этих показателей также не отмечается.

Таким образом, экспериментальная ишемия миокарда в условиях ЭС характеризуется отчетливым взаимным потенцированием нарушений работы сердца, наблюдаемых в условиях ЭС и ПК. При этом, ишемические изменения ЭКГ развиваются раньше, более выражены и дольше не нормализуются. В период восстановления коронарного кровотока после спазма коронарных артерий у некоторых животных регистрируются транзиторные нарушения биоэлектрической активности миокарда в виде синусовой брадиаритмии, нарушения внутрисердечной проводимости и процессов реполяризации как ЭКГ-признак реперфузионного парадокса. Увеличиваются УОК, МОК, СИ и УИ, значительно возрастают системное АД и ОПСС.

Характерные для ишемии миокарда биохимические изменения в виде активации процессов ПОЛ, накопления ионов Ca^{2+} и истощения энергетического потенциала миокарда, наблюдаемые в условиях ЭС, при ЭС+ПК проявляются еще более выражено. Это отражает патохимический аспект синдрома "взаимного отягощения", который формируется при моделировании коронарospазма на патологическом фоне стрессорной реакции.

В условиях одновременного действия двух повреждающих факторов — стресса и ишемии, предварительное введение изученных стресспротекторов способствует восстановлению и нормализации нарушенных показателей работы сердца, устраняя, главным образом, стрессовый компонент. При этом регистрируются менее выраженные и непродолжительные ЭКГ-нарушения: меньшим изменениям подвергается интервал R-R (пирацетам>феназепам=никотинамид=элеутерококк), быстрее нормализуются ЧСС и амплитуда зубца Т, устраняется ишемическое смещение сегмента S-T относительно изоэлектрической линии (феназепам>никотинамид>пирацетам>элеутерококк).

Параметры гемодинамики (УОК, МОК, СИ и УИ) адаптируются к потребностям миокарда. Причем, обращает на себя внимание следующая особенность: на фоне феназепама и элеутерококка инотропная активность миокарда в условиях ЭС+ПК возрастает — УОК, МОК, СИ и УИ превышают аналогичные при ЭС+ПК, а на фоне пирацетама и никотинамида эти показатели остаются на уровне ЭС+ПК. Возможно, что феназепам и элеутерококк, увеличивая силу сокращения левого желудочка сердца, повышают УОК таким образом, чтобы в суженных под влиянием питуитрина венечных артериях увеличивалась скорость коронарного кровотока (т. к. коронарный синус начинается от *bulbus aortae*), что улучшает кровоснабжение миокарда в условиях ЭС+ПК. А пирацетам и никотинамид, существенно не влияя на скорость коронарного кровотока, вероятно, повышают устойчивость кардиомиоцитов к ишемии с помощью метаболических механизмов, например, увеличивая содержание АТФ и гликогена в миокарде, ограничивая повреждающее действие адреналина, ионов Ca^{2+} и продуктов ПОЛ на мембранные структуры клеток миокарда.

В условиях ЭС+ПК пирацетам, феназепам и никотинамид проявляют гипотензивный эффект, который у элеутерококка не выражен. На фоне всех исследованных препаратов уровень ОПСС достоверно снижается ниже контрольного значения.

Метаболической основой противоишемического действия изученных стресспротекторов в условиях ЭС+ПК является их нормализующее влияние на обмен веществ в миокарде. Наши результаты показывают, что антистрессовые препараты проявляют выраженное антиоксидантное действие, восстанавливая интенсивность реакций ПОЛ. Пирацетам, никотинамид и феназепам в равной степени снижают содержание МДА в сыворотке крови, ниже контрольного уровня, а на фоне элеутерококка этот показатель остается на уровне ПК. Содержание тканевого МДА в миокарде также значительно снижается под влиянием пирацетама, элеутерококка и никотинамида, и нормализуется на фоне феназепама. Из числа исследованных стресспротекторов, в условиях ЭС+ПК наиболее эффективно нормализуют уровень ионов Ca^{2+} в сыворотке крови пирацетам и феназепам. Пирацетам наилучшим образом предотвращает перегрузку кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} , нормализует содержание гликогена в миокарде и наиболее выражено ограничивает выход общей ЛДГ в кровь, тогда как на фоне остальных препаратов уровень гиперкальциемии, содержание гликогена и активность фермента ЛДГ остаются на уровне ПК. Все исследованные стресспротекторы эффективно ограничивают выход изофермента ЛДГ₁ в кровяное русло. Метаболическое действие антистрессовых препаратов обеспечивает энергетически более выгодный режим функционирования сердца в условиях ЭС+ПК и способствует более длительному сохранению компенсаторных резервов миокарда.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне изученных стресспротекторов уменьшаются явления гипоксии миокарда, предупреждается диастолический эффект питуитрина, восстанавливается коронарный резерв, биоэлектрическая стабильность и метаболизм миокарда. Все это отражает патогенетический механизм кардиопротекторной активности изученных стресспротекторов в виде выраженной противоишемической защиты миокарда в условиях ЭС [12; 48; 55; 71].

10.2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ КАЛЬЦИЕВОЙ АРИТМИИ

Как показывают проведенные исследования, патогенетические механизмы развития стрессорной реакции приводят к накоплению избыточного количества ионов Ca^{2+} в клетках. Перегрузка ими кардиомиоцитов создает патологический аритмогенный фон, который сопровождается нарушением процессов электрогенеза. Следствием этого и являются выраженные нарушения ритма и проводимости (НРиП) миокарда на фоне сердечной недостаточности.

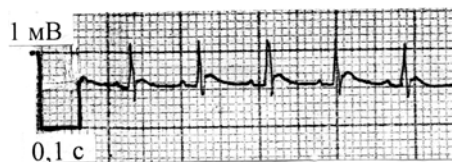
Согласно дизайну нашего исследования и условиям опытов (см. стр.27), заключительным этапом стало изучение кардиопротекторных возможностей антистрессовых препаратов именно по их противоаритмической активности в наиболее экстремальных условиях сочетанной патологии сердца — в виде кальциевой аритмии (КА), моделируемой на фоне острого ЭС (ЭС+КА).

Постановка этой серии опытов проводилась по алгоритму, аналогичному изучению противоишемических возможностей антистрессовых препаратов — по данным ЭКГ в динамике отмечались сроки развития сердечной недостаточности, определялся период наиболее выраженных изменений функций сердца, и именно в эти сроки проводились электрофизиологические и биохимические исследования. Противоаритмическую активность стресспротекторов в условиях сочетанной патологии ЭС+КА анализировали в сравнении с показателями в интактном контроле, при моделировании КА «в чистом виде», а также в условиях взаимоотягощающего сочетания КА и острого нейрогенного ЭС без предварительного введения исследованных препаратов.

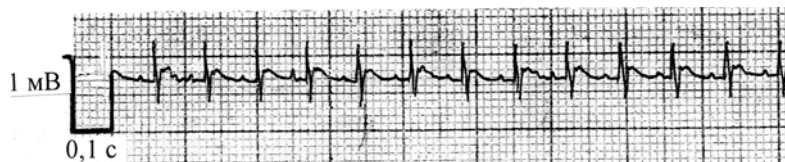
При изучении биоэлектрической активности миокарда электрокардиографическим методом [46] установлено, что внутрибрюшинное введение крысам кальция хлорида в дозе 500 мг/кг вызывает выраженные НРиП миокарда. Уже через 1 минуту (рис. 43-45, табл. 11) у всех животных появляются признаки нарушения реполяризации, метаболических нарушений

КА

ЭС+КА



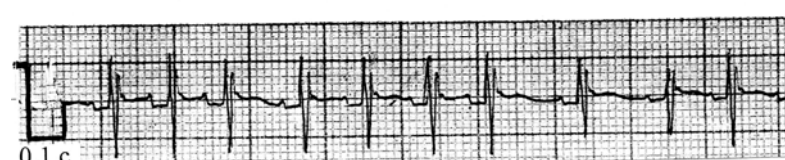
Контроль. ЧСС 353 уд/мин



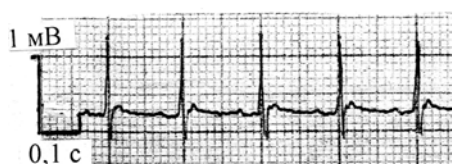
Исходный фон после ЭС. ЧСС 462 уд/мин



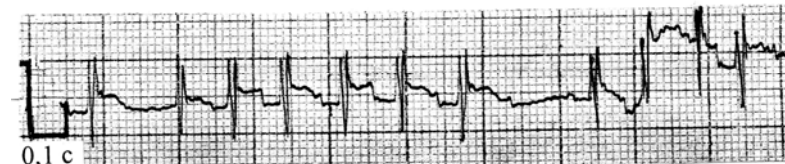
1 мин. ЧСС 375 уд/мин



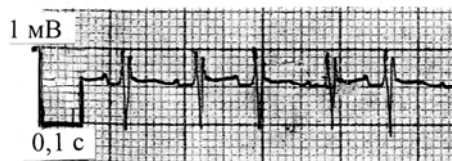
1 мин. ЧСС 350 уд/мин



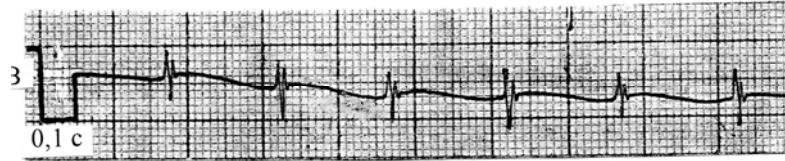
2 мин. ЧСС 300 уд/мин



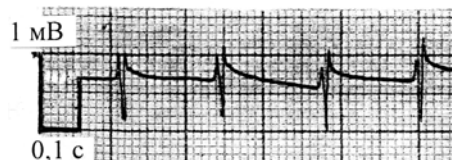
2 мин. ЧСС 280 уд/мин



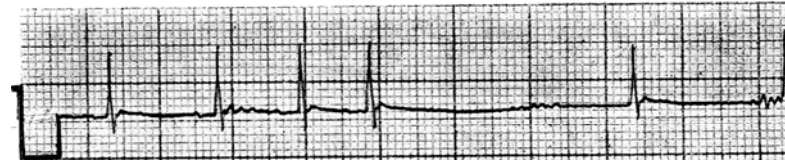
3 мин. ЧСС 273 уд/мин



3 мин. ЧСС 214 уд/мин



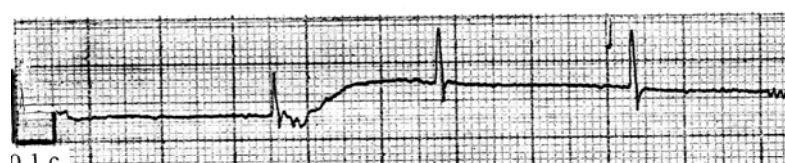
5 мин. ЧСС 200 уд/мин



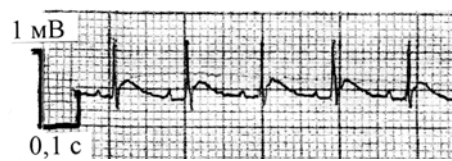
5 мин. ЧСС 167 уд/мин



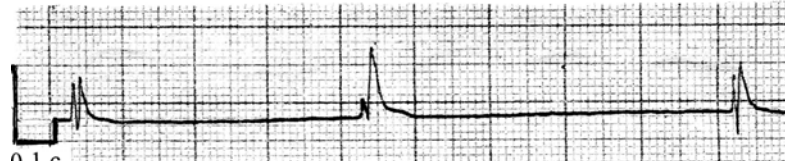
10 мин. ЧСС 220 уд/мин



6 мин. ЧСС 85 уд/мин



20 мин. ЧСС 375 уд/мин



7 мин. ЧСС 75 уд/мин

Рис. 43. Динамика ЭКГ в условиях кальциевой аритмии (КА) и в условиях кальциевой аритмии на фоне эмоционального стресса (ЭС+КА)

и ишемии миокарда в виде разнообразных изменений формы и полярности зубца Т (неправильной формы, несимметричный, снижен), сегмент S-T поднимается выше изолинии, тогда как в контроле зубец Т всегда положительный, симметричный, амплитуда его составляет $0,14 \pm 0,017$ мВ, а сегмент S-T расположен на изоэлектрической линии. Интервалы R-R становятся неравномерные, что проявляется в виде колебаний ЧСС в пределах 429-375 уд/мин (по сравнению с $356,5 \pm 17,0$ уд/мин в контроле), а амплитуда зубца R повышается с $0,48 \pm 0,051$ мВ в контроле до $0,82 \pm 0,034$ мВ.

При дальнейшем наблюдении, по мере всасывания кальция хлорида, на 2-ой минуте опыта у 83% животных отмечается кратковременное усиление систолического эффекта сердца в виде повышения амплитуды зубца R до $1,03 \pm 0,034$ мВ, а также появляется увеличение интервала P-Q до $0,057 \pm 0,0017$ с при $0,045 \pm 0,0017$ с в контроле, что указывает на нарушение атриовентрикулярной (A-V) проводимости. На этом фоне сохраняются признаки ишемии миокарда в виде характерных изменений зубца Т (плоский, двухфазный, несимметричный) и прогрессирует брадикардия до $280,17 \pm 6,63$ уд/мин. У 17 % животных не отмечается усиления сократительной функции миокарда на 2-ой минуте наблюдения, но также выражены ишемические проявления, удлинённый интервал P-Q (0,05 с) и урежение ЧСС до 300 уд/мин.

Начиная с 3-5-ой минут наблюдения (рис. 43, табл. 11), у 67 % животных происходит постепенная нормализация ритма сердца с полным восстановлением его к 20-ой минуте. А у 33 % животных отмечается дальнейшее прогрессирование брадикардии до $221,0 \pm 8,5$ уд/мин и регистрируются признаки НРиП миокарда. Амплитуда зубца R не изменяется, но он расщепляется, приобретая М-образный вид, продолжительность желудочкового комплекса QRS увеличивается до $0,035 \pm 0,017$ с, в некоторых случаях не регистрируется зубец Р, отмечается депрессия сегмента S-T, зубец Т плоский или двухфазный — все это свидетельствует о развитии неполной блокады ветвей пучка Гиса. В течение последующих 20-ти минут у половины

животных с такими нарушениями отмечается обратная динамика с нормализацией ЭКГ к 45-ой минуте наблюдения, а у другой половины опытных крыс развивается критический уровень брадиаритмии, приводящей к асистолии на 15-ой минуте с момента начала опыта.

Острый ЭС, который сам по-себе вызывает менее выраженные изменения сердечного ритма (тахикардия, изменение формы и полярности зубца Т, ишемическое смещение сегмента S-T выше изоэлектрической линии, нарушение внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости и другие НРиП низкой градации, не приводящие к асистолии и гибели животных), значительно усиливает описанные проявления кальциевой аритмии, которые возникают быстрее и проявляются более тяжелыми НРиП миокарда высокой градации.

При моделировании КА на аритмогенном фоне сразу после ЭС (ЭС+КА), уже на 1-ой минуте наблюдения у 67%, а на 2-ой минуте у всех животных регистрируется расщепление зубца R, желудочковый комплекс приобретает М-образный вид и удлиняется, зубец Т становится плоским, двухфазным, отрицательным, деформированным и даже высоким куполообразным типа "коронарного". Такие изменения характерны для неполной блокады правой ножки пучка Гиса, которая развивается на фоне прогрессирующей брадиаритмии. У 17 % животных уже на 2-ой минуте обнаруживается значительное удлинение интервала P-Q до 0,06 с на фоне несистематического выпадения комплекса QRS при наличии регулярных зубцов Р — такая картина характерна для А-V блокады II степени (тип II Мобитца) с беспорядочным выпадением желудочкового комплекса.

На 3-ей минуте наблюдения еще более усугубляется брадиаритмия (ЧСС в пределах 261-214 уд/мин), регистрируются признаки блокады ножек пучка Гиса, миграция водителя ритма (изменение формы и полярности зубца Р в сочетании с постепенным удлинением интервалов P-Q и R-R).

На 4-ой минуте у 67% животных отмечаются признаки перехода водителя ритма из синусового узла (водитель ритма I порядка) к А-V узлу (водитель

ритма II порядка): ЧСС в пределах 231-167 уд/мин, регистрируется отрицательный зубец Р, или зубец Р сливается с желудочковым комплексом, либо отрицательный зубец Р следует после комплекса QRS. На этом фоне регистрируются единичные желудочковые экстрасистолы в виде внеочередного появления резко деформированного и уширенного (0,04-0,06 с) желудочкового комплекса QRS' при отсутствии перед ним зубца Р и наличии характерной компенсаторной паузы. А у остальных 33% животных отмечаются признаки А-V блокады II степени с беспорядочным выпадением комплекса QRS, которая сохраняется в течение последующих 5-ти минут наблюдения, а затем переходит в А-V блокаду II степени с регулярным выпадением комплекса QRS в соотношении 3:2, т.е. желудочковое сокращение выпадает после каждого третьего предсердного зубца Р.

К 5-ой минуте опыта у 67% животных брадиаритмия достигает критического уровня — ЧСС в пределах 176-85 уд/мин, регистрируется двухфазный и отрицательный зубец Р, интервал Р-Q достигает наибольшей продолжительности — $0,072 \pm 0,0034$ с (по сравнению с $0,045 \pm 0,0017$ с в контроле и с $0,057 \pm 0,0017$ с в условиях КА). При этом, продолжительность комплекса QRS составляет $0,032 \pm 0,0034$ с, что достоверно больше контрольного значения $0,017 \pm 0,0017$ с. и значительно превосходит этот показатель в условиях ЭС, но практически не отличается от продолжительности QRS в условиях КА. Амплитуда зубца R составляет $0,78 \pm 0,034$ мВ. Зубец Т становится низким — $0,12 \pm 0,017$ мВ, а сегмент S-T располагается выше или ниже изоэлектрической линии.

В течение последующих 4-5 минут ЧСС снижается до уровня 67-33 уд/мин. Желудочковые комплексы резко уширены и деформированы, не регистрируется зубец Р, зубец Т плоский либо резко деформирован, что свидетельствует о резком нарушении хода возбуждения и сокращения желудочков и имеет место при полной трифасцикулярной А-V блокаде, когда водитель ритма расположен в одной из ветвей пучка Гиса (водитель ритма III

порядка). В этом случае, на 9-10-й минуте с момента введения кальция хлорида на ЭКГ регистрируется асистолия, являющаяся причиной гибели 67% животных в серии опытов ЭС+КА. У оставшихся 33% животных, начиная с 5-ой минуты наблюдения, не отмечается усугубления уровня брадиаритмии и нет прогрессирования НРиП до более высоких градаций. Но еще в течение 7 суток у выживших животных сохраняются нарушения ЭКГ в виде неполной А-V блокады с нерегулярным выпадением комплекса QRS, колебания ЧСС в пределах 333-273 уд/мин, периодически нарушаются форма и полярность зубцов Р и Т, отмечается замедление А-V проведения в виде расширения интервала Р-Q до 0,06-0,07 с, сохраняются признаки нарушения реполяризации. Полная нормализация ЭКГ у выживших крыс отмечается лишь через 2 недели.

Результаты проведенного исследования показывают, что предварительное введение изученных стресспротекторов в значительной степени предотвращает развитие выраженных НРиП после введения кальция хлорида стрессированным крысам, поскольку не возникают брадиаритмии высоких градаций и не регистрируются случаи асистолии (рис. 43-45, табл. 11, в которой представлены показатели ЭКГ на 5-ой минуте наблюдения — в период наиболее выраженных изменений ЭКГ).

На фоне элеутерококка ЧСС уменьшается незначительно — до $300,63 \pm 7,31$ уд/мин против $356,5 \pm 17,0$ уд/мин в контроле, что существенно отличается от $221,0 \pm 8,5$ уд/мин в условиях КА, и особенно относительно уровня брадиаритмии при ЭС+КА, где ЧСС на 5-ой минуте регистрируется в пределах 176-85 уд/мин. При этом, ритм сердца сохраняется как в контрольной группе — правильный, синусовый (положительный зубец Р всегда предшествует комплексу QRS, т.е. что водитель ритма расположен в синусовом узле правого предсердия). Зубцы Р и R во всех ЭКГ правильной формы. Амплитуда зубца R остается невысокой — $0,38 \pm 0,051$ мВ. Продолжительность интервала Р-Q составляет $0,058 \pm 0,0051$ с, что достоверно выше контрольного $0,045 \pm 0,0017$ с, и практически не отличается от продолжительности Р-Q в условиях КА, которая достигает $0,057 \pm 0,0017$ с, но значительно меньше этого

показателя при ЭС+КА, составляющего $0,072 \pm 0,0034$ с. Это свидетельствует о некотором замедлении А-V проводимости, но не столь выраженном, как при ЭС+КА. Желудочковый комплекс имеет правильную форму, его продолжительность меньше контрольного значения $0,017 \pm 0,0017$ с и составляет $0,011 \pm 0,0009$ с, что значительно меньше, чем $0,035 \pm 0,0017$ с в условиях КА и $0,032 \pm 0,0034$ с при ЭС+КА. Это свидетельствует о нормальном ходе возбуждения и сокращения желудочков сердца. У 50% животных отмечаются признаки нарушения реполяризации, у 33% — А-V блокада II степени с периодическим выпадением комплекса QRS (4:3 и 7:6), а у 17% животных нет признаков НРиП миокарда.

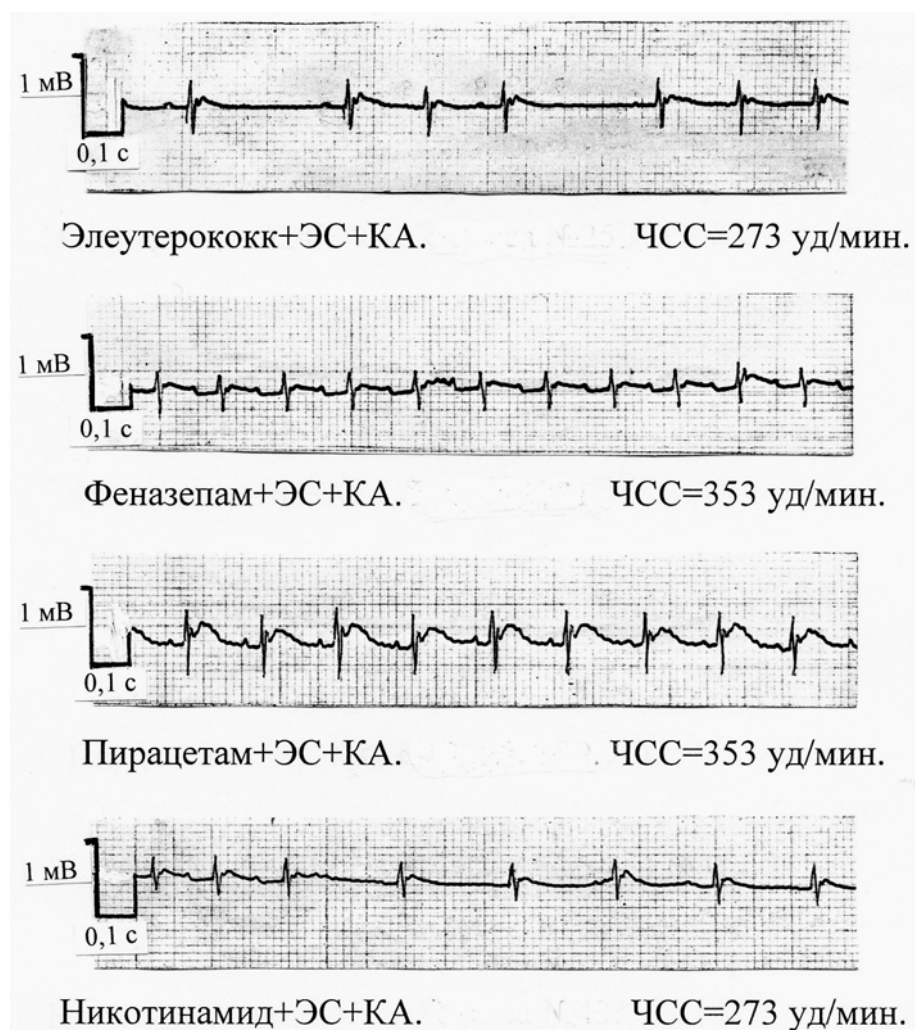


Рис. 44. ЭКГ в условиях кальциевой аритмии на фоне эмоционального стресса (ЭС+КА) под влиянием предварительного введения антистрессовых препаратов на 5-ой минуте наблюдения

Среди всех животных этой группы, у 83% регистрируется ишемическое смещение сегмента S-T выше изолинии. В течение последующих 3-5 минут наблюдения у всех животных начинается обратное развитие измененных параметров ЭКГ с полной нормализацией ЭКГ к 45-ой минуте с момента введения кальция хлорида.

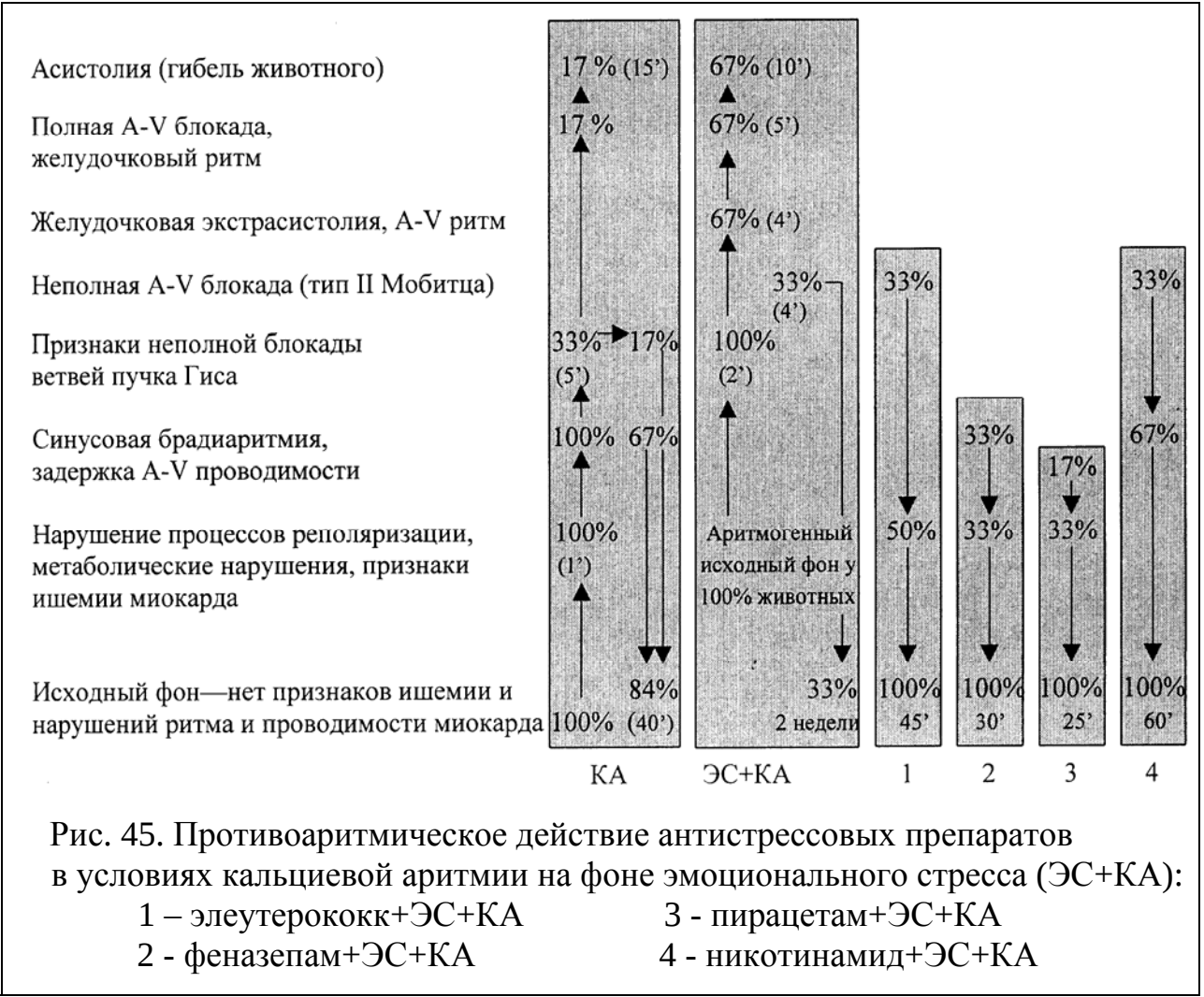
Феназепам наиболее эффективно из всех исследованных препаратов предотвращает развитие брадикардии — на 5-ой минуте наблюдения ЧСС

Таблица 11
Влияние антистрессовых препаратов на ЭКГ в условиях экспериментальной модели кальциевой аритмии на фоне эмоционального стресса (ЭС+КА) на 5-ой минуте наблюдения (M±m, n=6).

Условия опыта	ЧСС, уд/мин.	Зубец R, мВ	Интервал P-Q, с.	Комплекс QRS, с.	Признаки НРиП	Случаи асистолии
Контроль	356,5±17,0	0,48±0,051	0,045±0,0017	0,017±0,0017	отсутствуют	0%
ЭС	442,17±12,07*	0,57±0,085	0,048±0,0475	0,012±0,0017*	у 50% низкой градации.	0%
КА	280,17±6,63(2')* 221,0±8,5 (5')*	0,82±0,034 (1')* 1,03±0,034 (2')* 0,42±0,085 (5')*	0,057±0,0017*	0,035±0,0017*	у 100% низкой и средней градации.	17%
ЭС+КА	261-214 (3')* 176-85 (5')* 85-75 (7')* 67-33 (9')*	0,78±0,034*/*/*/*	0,072±0,0034*/*/*/*	0,032±0,0043*/*/*	у 100% средней и высокой градации.	67%
Элеутерококк +ЭС+КА	300,63±7,31 */*/*	0,38±0,051*/*	0,058±0,0051*/*	0,011±0,0009*/*/*	у 83% низкой и средней градации	0%
Феназепам +ЭС+КА	326,63±13,6 */*	0,36±0,026*/*	0,068±0,0034*/*	0,011±0,0009*/*/*	у 67% низкой. градации.	0%
Пирацетам +ЭС+КА	298,75±27,37 */*	0,49±0,051*/*	0,054±0,0051*	0,011±0,0119*/*/*	у 50% низкой градации.	0%
Никотинамид +ЭС+КА	299,29±27,37 */*	0,28±0,019*/*/*	0,071±0,0051*/*	0,019±0,0005*/*	у 100% низкой и средней градации	0%

Примечание: * — P<0,05 по сравнению с контролем; ** — P<0,05 по сравнению с ЭС;
• — P<0,05 по сравнению с КА; ** — P<0,05 по сравнению с ЭС+КА

составляет $326,63 \pm 13,6$ уд/мин, что соответствует уровню контроля. Ритм сердца также остается синусовым, в редких случаях неправильным (колебание ЧСС в пределах 375-273 уд/мин). Зубец Р везде положительный и предшествует комплексу QRS, амплитуда зубца R соответствует исходному значению — $0,36 \pm 0,026$ мВ. Обращает на себя внимание замедление А-V проводимости в виде расширения интервала Р-Q до $0,068 \pm 0,0034$ с, что достоверно больше контрольного уровня и при КА, и соответствует уровню ЭС+КА. Желудочковый комплекс имеет правильную форму и его продолжительность достоверно меньше контрольного значения — $0,011 \pm 0,0009$ с, что означает отсутствие нарушений возбуждения и сокращения желудочков сердца. У 33% животных отмечаются признаки нарушения реполяризации; у 17% — непостоянные нарушения внутрипредсердной проводимости (удвоенный и



деформированный зубец Р); у 33% — единичные нарушения А-V проводимости (длительность интервала Р-Q составляет 0,08 с.); а у 33% животных НРиП миокарда отсутствуют. Из числа всех крыс этой группы лишь у 33% регистрируется ишемический подъем сегмента S-T выше изолинии. Для всех животных характерно обратное развитие измененных показателей ЭКГ в течение последующих 25-ти минут с полной нормализацией к 30-ой минуте наблюдения.

На фоне пираретама на 5-ой минуте наблюдения после введения кальция хлорида стрессированным крысам ЧСС нормализуется и составляет $298,75 \pm 27,37$ уд/мин. У всех животных ритм сердца правильный, синусовый, лишь в единичных случаях отмечаются колебания ЧСС в пределах 333-214 уд/мин. У 17% животных регистрируется расщепленный и двухфазный зубец Р, что является признаком нарушения внутрипредсердной проводимости. Амплитуда зубца R остается на уровне контроля — $0,49 \pm 0,051$ мВ. Продолжительность А-V проведения также не превышает исходного значения — $0,054 \pm 0,0051$ с., что значительно меньше, чем при ЭС+КА, но не отличается от КА. Комплекс QRS правильной формы и его продолжительность нормализуется и составляет $0,011 \pm 0,019$ с. У 50% опытных крыс этой группы отмечаются признаки НРиП миокарда низкой градации в виде единичных нарушений внутрипредсердной проводимости (двухфазный уширенный и расщепленный зубец Р) и непостоянное увеличение времени А-V проведения (интервал Р-Q составляет 0,07 с). Ишемический подъем сегмента S-T регистрируется у 83% животных этой группы. Для всех крыс характерно дальнейшее постепенное обратное развитие измененных зубцов и интервалов ЭКГ с полной нормализацией к 25-ой минуте наблюдения.

На фоне никотинамида к 5-ой минуте наблюдения ЧСС нормализуется и достигает $299,29 \pm 27,37$ уд/мин. Ритм сердца синусовый, но не всегда правильный — ЧСС колеблется в пределах 375-214 уд/мин. У 83% животных зубец Р деформированный, двухфазный, уширенный, расщепленный или удвоенный, что является признаком нарушения внутрипредсердной

проводимости. Зубец R везде правильной формы, но невысокий — $0,28 \pm 0,019 \text{ мВ}$, что достоверно ниже контрольного значения. Из числа исследованных стрессротекторов на фоне никотинамида в условиях ЭС+КА отмечается наибольшее удлинение интервала P-Q — до $0,071 \pm 0,0051 \text{ с}$, что соответствует продолжительности A-V проведения в условиях ЭС+КА. Желудочковые комплексы правильной формы, их продолжительность составляет $0,019 \pm 0,0005 \text{ с}$, что не отличается от контроля, но значительно меньше времени сокращения желудочков при КА и при ЭС+КА. Несмотря на то, что у всех животных не отмечается ишемического смещения сегмента S-T относительно изолинии, все-таки регистрируются НРиП миокарда низкой и средней градации в виде нарушений процессов реполяризации, нарушений внутрипредсердной проводимости и признаков A-V блокады II степени с нерегулярным выпадением комплекса QRS. Однако, все эти НРиП претерпевают обратное развитие и ЭКГ становятся нормальными к 60-ой минуте наблюдения.

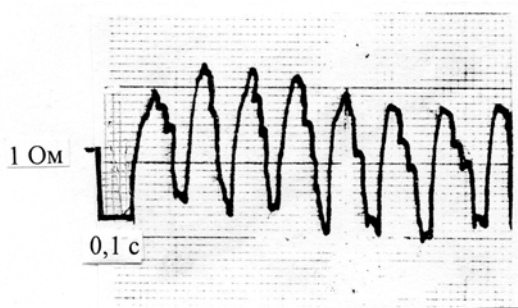
Таким образом, по данным ЭКГ антистрессовые препараты проявили выраженную противоаритмическую активность в условиях наиболее агрессивной сочетанной модели сердечной недостаточности — кальциевой аритмии, дополнительно потенцированной острым стрессом. Согласно теории "ключевого универсального вторичного мессенджера" Г. Расмуссена [28] именно свободный ионизированный Ca^{2+} является основным регулятором разнообразных внутриклеточных реакций, которые определяют активность процессов электрогенеза и электромеханического сопряжения волокон актомиозинового комплекса кардиомиоцитов. Введение токсических доз кальция хлорида, особенно на фоне ЭС, способствует возникновению гиперкальцигистии, что приводит к резкому нарушению процессов формирования мембранного потенциала действия и сократительной функции миокарда с развитием тяжелых аритмий. Отмеченный противоаритмический эффект исследованных стресспротекторов может быть связан с их способностью предотвращать чрезмерную стресс-индуцированную перегрузку

кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} , что и определит сохранение электрической стабильности миокарда в условиях стресса и экспериментальной модели кальциевой аритмии на компенсаторном уровне [12; 72-73].

Для подтверждения этих кардиозащитных механизмов были изучены гемодинамические и метаболические эффекты антистрессовых препаратов в аналогичных условиях опытов.

Исследования гемодинамических показателей проводились на 3-5-ой минутах наблюдения, что соответствует периоду наиболее выраженных изменений сердечной деятельности и гемодинамики, которые затем либо прогрессируют, приводя к асистолии, либо подвергаются обратному развитию, приближаясь к контрольному уровню. Как видно из рис. 46, в условиях КА регистрируются реографические комплексы неправильной формы со сниженной амплитудой и множеством глубоких дополнительных волн. При этом, на 39% уменьшается УОК — с $0,195 \pm 0,005$ мл до $0,119 \pm 0,012$ мл, на 57% МОК — с $61,69 \pm 2,22$ мл/мин до $26,38 \pm 2,79$ мл/мин, на 57% СИ — с $3,45 \pm 0,16$ л/мин/м² до $1,47 \pm 0,17$ л/мин/м², и на 40% УИ — с $10,9 \pm 0,34$ мл/м² до $6,6 \pm 0,69$ мл/м². По сравнению с контролем в 2,4 раза возрастает величина ОПСС — с $130,1 \pm 4,44$ мН·м·с⁻⁴ до $310,2 \pm 26,85$ мН·м·с⁻⁴, а уровень системного АД не изменяется и составляет $99,17 \pm 1,59$ мм рт.ст. (табл. 12).

Более выраженные НРиП миокарда в условиях ЭС+КА характеризуются и большими нарушениями со стороны реографических параметров: реограммы резко деформированные, имеют множество глубоких дополнительных волн на восходящем и нисходящем коленах, вершины зазубренные, точки начала подъема кривых располагаются на различных уровнях относительно изолинии (рис. 46). При этом, сохраняется угнетение инотропной функции миокарда сравнительно с контролем (табл. 12): величины УОК и УИ остается на уровне КА — $0,128 \pm 0,009$ мл и $7,2 \pm 1,31$ мл/м² соответственно, но еще более выражено снижаются МОК и СИ — до $16,55 \pm 1,42$ мл/мин и $0,93 \pm 0,07$ л/мин/м², соответственно. При ЭС + КА на 14% повышается уровень АД — до



Контроль



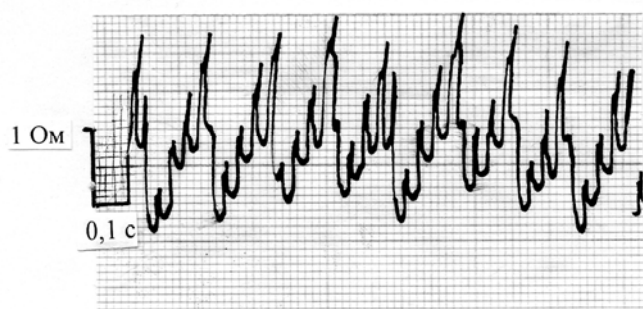
Элеутерококк+ЭС+КА



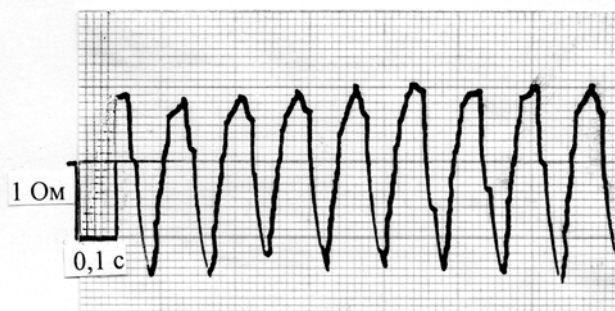
Кальцевая аритмия (КА)



Феназепам+ЭС+КА



Кальцевая аритмия на фоне
эмоционального стресса
(ЭС+КА)



Пирацетам+ЭС+КА



Никотинамид+ЭС+КА

Рис. 46. Реограммы в условиях кальцевой аритмии (КА) и кальцевой аритмии на фоне эмоционального стресса (ЭС+КА) под влиянием предварительного введения антистрессовых препаратов

113,33±4,41 мм рт.ст., и увеличивается сравнительно с контролем в 4 раза, и в 2 раза по сравнению с КА ОПСС — до 558,8±38,71 мН·м·с⁻⁴.

Как видно из представленных рисунка 46 и таблицы 12, введение кальция хлорида стрессированным крысам на фоне исследованных стресспротекторов не сопровождается столь выраженными нарушениями гемодинамики. Реограммы становятся более правильной формы, исчезают глубокие дополнительные волны, регистрируются регулярные симметричные комплексы (пирацетам>феназепам>элеутерококк>никотинамид).

На фоне элеутерококка отмечается наиболее выраженное повышение УОК до 0,246±0,029 мл и МОК до 74,53±9,57 мл/мин, что на 26% и 21% выше уровня контроля. При этом, отмечается нормализация СИ — 4,62±0,58л/мин/м², и УИ — 14,2±1,71 мл/м². Величина АД остается на уровне ЭС+КА и составляет 111,67±3,40 мм рт.ст., но уровень ОПСС нормализуется и достигает 127,4±15,58 мН·м·с⁻⁴.

Таблица 12
Влияние антистрессовых препаратов на показатели гемодинамики в условиях экспериментальной модели кальциевой аритмии на фоне эмоционального стресса (ЭС+КА) на 5-ой минуте наблюдения (M±m, n=6)

Условия опыта	УОК, мл	МОК, мл/мин	АД, мм рт.ст.	ОПСС, мН·м·с ⁻⁴	СИ, л/мин/м ²	УИ, мл/м ²
Контроль	0,195±0,005	61,69±2,22	99,83±1,22	130,1±4,44	3,45±0,16	10,9±0,34
КА	0,119±0,012*	26,38±2,79*	99,17±1,59	310,2±26,85*	1,47±0,17*	6,6±0,69*
ЭС+КА	0,128±0,009*	16,55±1,42*/*	113,33±4,41*/*	558,8±38,71*/*	0,93±0,07*/*	7,2±1,31*
Элеутерококк +ЭС+ КА	0,246±0,029*/*	74,53±9,57*/*	111,67±3,40*/*	127,46±15,58*/*	4,62±0,58*/*	14,2±1,71*/*
Феназепам +ЭС+ КА	0,206±0,029*/*	67,97±11,24*/*	94,17±1,70*/*	121,35±16,68*/*	3,96±0,58*/*	12,0±1,51*/*
Пирацетам +ЭС+ КА	0,232±0,014*/*	74,02±7,85*/*	91,67±2,11*/*	104,7±14,75*/*	4,38±0,48*/*	13,8±0,86*/*
Никотинамид +ЭС+ КА	0,202±0,033*/*	58,67±9,89*/*	114,17±3,52*/*	165,7±18,02*/*	3,49±0,62*/*	11,9±2,07*/*

Примечание: * — P<0,05 по сравнению с контролем;
• — P<0,05 по сравнению с КА; ** — P<0,05 по сравнению с ЭС+КА

Под влиянием феназепама отмечается нормализация значений УОК — $0,206 \pm 0,029$ мл, МОК — $67,97 \pm 11,24$ мл/мин, СИ — $3,96 \pm 0,58$ л/мин/м², УИ — $12,0 \pm 1,51$ мл/м² и уровня ОПСС — $121,3 \pm 16,68$ мН·м·с⁻⁴. А величина АД снижается на 6% ниже контрольного уровня и достигает $94,17 \pm 1,70$ мм рт.ст.

На фоне пирацетама повышаются выше контроля УОК на 19% — до $0,232 \pm 0,014$ мл, и на 27% УИ — до $13,8 \pm 0,86$ мл/м². Нормализуются значения МОК — $74,02 \pm 7,85$ мл/мин, СИ — $4,38 \pm 0,48$ л/мин/м², и величина ОПСС — $104,7 \pm 14,75$ мН·м·с⁻⁴. При этом, регистрируется наиболее выраженный в этой серии опытов гипотензивный эффект — под влиянием пирацетама АД снижается на 8% даже ниже исходного уровня и достигает $91,67 \pm 2,11$ мм рт.ст.

Под влиянием никотинамида также нормализуются УОК — $0,202 \pm 0,033$ мл, МОК — $58,67 \pm 9,89$ мл/мин, СИ — $3,49 \pm 0,62$ л/мин/м², УИ — $11,9 \pm 2,07$ мл/м², и величина ОПСС — $165,7 \pm 18,02$ мН·м·с⁻⁴. Но при этом, АД остается на уровне ЭС+КА и соответствует $114,17 \pm 3,52$ мм рт.ст.

Результаты проведенных биохимических исследований показывают, что введение аритмогенной дозы кальция хлорида вызывает грубые нарушения метаболизма миокарда. Характерно, что по сравнению с контролем уровень ионов Ca^{2+} в сыворотке крови и в миокарде повышается на 38% — с $2,4 \pm 0,01$ ммоль/л до $3,3 \pm 0,12$ ммоль/л, и на 43% — с $0,14 \pm 0,002$ ммоль/г до $0,20 \pm 0,002$ ммоль/г соответственно. При этом, в значительной степени активизируется свободнорадикальное ПОЛ: уровень МДА повышается в сыворотке крови на 23% — с $21,6 \pm 0,22$ мкмоль/л до $26,5 \pm 0,27$ мкмоль/л, и на 62% в миокарде — с $103,4 \pm 1,91$ мкмоль/г до $167,5 \pm 3,13$ мкмоль/г. Перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} сопровождается значительным повреждением тканей миокарда, следствием чего является массивный выход в кровь фермента ЛДГ и его сердечной фракции ЛДГ₁, активность которых в сыворотке крови возрастает соответственно в 2,5 и в 3,8 раза. В этих условиях миокард быстро расходует запасы гликогена, содержание которого уменьшается в 3 раза (табл. 13).

При введении токсических доз кальция хлорида на фоне уже имеющейся гиперкальциемии и гиперкальцигистии стрессорного генеза, формируется значительный избыток ионов Ca^{2+} в крови — $4,5\pm0,09$ ммоль/л, что на 88% выше контрольного уровня, и перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} — $0,21\pm0,002$ ммоль/г, что на 50% выше контрольного уровня. При этом, резко нарушается биоэнергетика миокарда — запасы гликогена уменьшаются в 3,3 раза. Выраженное повышение активности в крови ЛДГ и ЛДГ₁ — в 2,6 раза и в 4,4 раза, соответственно, свидетельствует о значительных повреждениях структуры сердечной мышцы в условиях ЭС+КА.

Предварительное введение исследованных стрессзащитных препаратов в значительной мере предупреждает чрезмерное проникновение ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты и поддерживает уровень гиперкальциемии, не превышающий таковой при КА. Однако, полной нормализации всех изученных биохимических

Таблица 13

Влияние антистрессовых препаратов на основные показатели метаболизма миокарда в условиях экспериментальной модели кальциевой аритмии на фоне эмоционального стресса (ЭС+КА), ($M\pm m$, $n=6$)

Условия опыта	МДА в миокарде, мкмоль/г	МДА в сыворотке крови, мкмоль/л	Ca^{2+} в миокарде, ммоль/г	Ca^{2+} в сыворотке крови, ммоль/л	Гликоген в миокарде, мг/г	Активность общей ЛДГ, мккатал/л	Активность ЛДГ ₁ , мккатал/л
Контроль	$103,4\pm1,91$	$21,6\pm0,22$	$0,14\pm0,002$	$2,4\pm0,01$	$4,0\pm0,03$	$9,1\pm0,36$	$0,9\pm0,03$
КА	$167,5\pm3,13$ *	$26,5\pm0,27$ *	$0,20\pm0,002$ *	$3,3\pm0,12$ *	$1,5\pm0,07$ *	$22,4\pm0,75$ *	$3,4\pm0,25$ *
ЭС+КА	$201,8\pm8,58$ */•	$31,2\pm0,25$ */•	$0,21\pm0,002$ */•	$4,5\pm0,09$ */•	$1,2\pm0,08$ */•	$24,0\pm0,32$ *	$3,9\pm0,29$ *
Элеутерококк +ЭС+КА	$141,8\pm2,04$ */•/••	$25,5\pm0,14$ */••	$0,19\pm0,003$ */•/••	$3,3\pm0,06$ */••	$1,7\pm0,14$ */••	$21,9\pm0,69$ */••	$2,9\pm0,13$ */••
Феназепам +ЭС+КА	$130,5\pm2,04$ */•/••	$23,5\pm0,33$ */•/••	$0,17\pm0,002$ */•/••	$2,9\pm0,04$ */•/••	$2,5\pm0,09$ */•/••	$22,1\pm0,22$ */••	$2,8\pm0,16$ */•/••
Пирацетам +ЭС+КА	$131,8\pm1,63$ */•/••	$22,5\pm0,19$ */•/••	$0,17\pm0,004$ */•/••	$2,7\pm0,03$ */•/••	$2,9\pm0,15$ */•/••	$21,1\pm0,38$ */••	$2,7\pm0,17$ */•/••
Никотинамид +ЭС+КА	$151,1\pm0,82$ */•/••	$27,0\pm0,19$ */••	$0,18\pm0,002$ */•/••	$3,1\pm0,03$ */••	$1,6\pm0,04$ */••	$23,1\pm0,66$ *	$2,8\pm0,16$ */••

Примечание: * — $P<0,05$ по сравнению с контролем;
• — $P<0,05$ по сравнению с КА; •• — $P<0,05$ по сравнению с ЭС+КА

показателей под влиянием стресспротекторов в этой серии опытов не отмечается.

Элеутерококк в условиях ЭС+КА ограничивает содержание ионов Ca^{2+} в сыворотке крови до $3,3 \pm 0,06$ ммоль/л и в миокарде до $0,19 \pm 0,003$ ммоль/г, но эти показатели не нормализуются и соответствуют уровню КА. При этом, выраженно снижается, но также не нормализуется, уровень МДА в сыворотке крови — $25,5 \pm 0,14$ мкмоль/л, и в миокарде — $141,8 \pm 2,04$ мкмоль/г. А содержание гликогена в миокарде и сывороточная активность ферментов ЛДГ и ЛДГ₁ также остаются на уровне КА — $1,7 \pm 0,14$ мг/г, $21,9 \pm 0,69$ мккатал/л и $2,9 \pm 0,13$ мккатал/л соответственно.

Феназепам снижает уровень ионов Ca^{2+} в условиях ЭС+КА в сыворотке крови и в миокарде крыс на 12% и 25% ниже уровня КА — до $2,9 \pm 0,04$ ммоль/л и $0,17 \pm 0,002$ ммоль/г соответственно. Содержание МДА в миокарде и сыворотке крови, а также активность ЛДГ₁ снижаются достоверно ниже уровня КА, но не нормализуются и соответствуют $130,5 \pm 2,04$ мкмоль/г, $23,5 \pm 0,33$ мкмоль/л и $2,8 \pm 0,16$ мккатал/л. При этом, запасы гликогена в миокарде возрастают до $2,5 \pm 0,09$ мг/г.

Пирацетам в этой серии опытов наиболее выраженно ограничивает содержание ионов Ca^{2+} в сыворотке крови и в миокарде — до $2,7 \pm 0,03$ ммоль/л и $0,17 \pm 0,004$ ммоль/г соответственно, что на 18% и 25% ниже уровня КА. Под влиянием пирацетама, из числа всех исследованных стресспротекторов, отмечается наибольшее снижение МДА в сыворотке крови — до $22,5 \pm 0,19$ мкмоль/л, значительное снижение содержания МДА в миокарде — до $131,8 \pm 1,63$ мкмоль/г, определяется наибольшее содержание гликогена в миокарде — $2,9 \pm 0,15$ мг/г, и наименьшая сывороточная активность общей ЛДГ и ЛДГ₁ — $21,1 \pm 0,38$ мккатал/л и $2,7 \pm 0,17$ мккатал/л соответственно, но эти показатели также полностью не нормализуются.

Никотинамид в условиях ЭС+КА снижает содержание ионов Ca^{2+} и уровень МДА в сыворотке крови, активность ферментов ЛДГ и ЛДГ₁, а также

повышает содержание гликогена в миокарде до уровня КА, значения которых соответствуют $3,10,03$ ммоль/л, $27,0\pm 0,19$ мкмоль/л, $23,1\pm 0,66$ мккатал/л, $2,8\pm 0,16$ мккатал/л и $1,6\pm 0,04$ мг/г. При этом, уровень ионов Ca^{2+} и содержание МДА в миокарде у крыс снижаются достоверно ниже уровня КА, но не нормализуются — $0,18\pm 0,002$ ммоль/г и $151,1\pm 0,82$ мкмоль/г соответственно.

Таким образом, заключительный этап наших исследований показал, что экспериментальная модель КА характеризуется развитием у всех животных НРиП миокарда низкой и средней градации в виде прогрессирующей брадиаритмии, нарушения процессов реполяризации, появления признаков ишемии миокарда, развитием блокад ветвей пучка Гиса и А-V блокады II степени (тип II Мобитца), которые в 17% случаев приводят к асистолии и гибели животных. В этих условиях резко угнетается ино- и хронотропная активность миокарда в виде снижения УОК, МОК, СИ, УИ и значительно возрастает ОПСС. При этом, избыточное содержание ионов Ca^{2+} в сыворотке крови и миокарде потенцирует активность реакций свободнорадикального ПОЛ. Это обуславливает повреждение мембранных структур кардиомиоцитов, в результате чего внутриклеточные ферменты выходят в кровяное русло. В перегруженных кальцием кардиомиоцитах быстро истощаются запасы гликогена.

Эти нарушения становятся еще более выраженными в условиях сочетания ЭС с моделированием кальциевой аритмии (ЭС+КА), что по данным ЭКГ сопровождается развитием более выраженной электрической нестабильности миокарда. В условиях ЭС+КА наглядно прослеживается синдром "взаимного отягощения": аритмогенный фон после ЭС способствует более раннему и легкому развитию НРиП миокарда высоких градаций в виде полной А-V блокады и перехода пейсмекера к водителям ритма II и III порядка. Это в 67% случаев приводит к асистолии, а у выживших животных еще в течение 2-х недель отмечаются признаки НРиП миокарда. По данным реографии, отмечается угнетение инотропной функции сердца (сниженные УОК и УИ), еще более прогрессирует угнетение хронотропной функции (значительное

снижение МОК и СИ). Это сочетается с развитием резистивной артериальной гипертензией в виде выраженного повышения уровня системного АД и величины ОПСС.

Предварительное введение изученных стрессзащитных препаратов эффективно предотвращает развитие НРиП миокарда высоких градаций и исключает случаи асистолии. Противоаритмическое действие стресспротекторов в условиях ЭС+КА проявляется в виде предотвращения развития брадикардии, уменьшения признаков ишемии миокарда, устранения признаков А-V блокады, нормализации функции проводимости и сократимости желудочков сердца, ускорения времени полной нормализации ЭКГ после опыта (пирацетам>феназепам>никотинамид>элеутерококк). При этом, на фоне элеутерококка, феназепама и никотинамида отмечается нормализация инотропной активности миокарда, а на фоне пирацетама УОК и УИ остаются выше контрольного уровня интактных животных. На фоне всех исследованных препаратов статистически достоверно нормализуются величины МОК, СИ и уровень ОПСС. Наибольший гипотензивный эффект в условиях ЭС+КА проявляют пирацетам и феназепам, которые снижают АД ниже контрольного уровня, а на фоне элеутерококка и никотинамида АД остается на уровне ЭС+КА.

Биохимической основой противоаритмического действия изученных антистрессовых препаратов является их положительное влияние на обмен веществ в миокарде в условиях ЭС+КА. Пирацетам и феназепам из числа изученных стресспротекторов наиболее выражено ограничивают содержание ионов Ca^{2+} и МДА в сыворотке крови и миокарде. Это способствует сохранению основного энергетического резерва миокарда — гликогена, а также обеспечивает целостность мембранных структур кардиомиоцитов — мембранопротекторное действие, что проявляется снижением сывороточной активности общей ЛДГ и ее сердечной фракции ЛДГ₁. Никотинамид и элеутерококк при однократном применении в этой серии опытов проявили

менее выраженное нормализующее метаболическое действие в отношении изученных биохимических показателей.

Наблюдаемый в эксперименте противоаритмический эффект изученных антистрессовых препаратов в сочетании с выраженным положительным влиянием на показатели гемодинамики и метаболизма миокарда существенно дополняет описанное выше противоишемическое действие, и также свидетельствует об их выраженном кардиопротекторном действии в условиях ЭС (пирацетам $\geq$ феназепам $\geq$ элеутерококк $\geq$ никотинамид).

Резюмируя все выше изложенное и на основании полученных результатов этой серии опытов можно сделать вывод, что модель кальциевой аритмии оказывает большее повреждающее действие на миокард, чем временный спазм коронарных сосудов. Потому что в этом случае, даже на фоне стресспротекторов, не отмечается статистически достоверной нормализации исследованных показателей, а по данным ЭКГ регистрируются более грубые нарушения ритма и проводимости миокарда. По результатам проведенных опытов, изученные стресспротекторы проявляют выраженное противоишемическое (феназепам $>$ пирацетам $>$ никотинамид $>$ элеутерококк) и противоаритмическое действие (пирацетам $\geq$ феназепам $>$ элеутерококк $=$ никотинамид) в условиях ЭС. При этом, патогенетической основой защиты сердца от ишемии, токсических концентраций ионов Ca^{2+} , восстановления коронарного резерва и сохранения биоэлектрической стабильности миокарда также являются метаболические механизмы усиления стресс-лимитирующей системы организма в виде положительного влияния изученных стресспротекторов на все виды обмена веществ миокарда. В этих условиях, особое значение для восстановления электрофизиологических и гемодинамических показателей имеет повышение энергетического потенциала миокарда, а также ослабление повреждающего действия избыточного количества ионов Ca^{2+} и свободнорадикальных продуктов ПОЛ на мембранные структуры кардиомиоцитов под влиянием изученных антистрессовых препаратов.

Обращает на себя внимание общая закономерность действия стресспротекторов в условиях избранных нами моделей сердечной патологии на фоне ЭС. Они оказываются наиболее эффективными именно в случае сочетания патологии сердца со стрессом, и менее эффективными — в опытах моделирования сердечной недостаточности «в чистом виде», без стресса, что представляется возможным воспроизвести только в эксперименте на животных. А сочетание сердечной недостаточности со стрессом всегда имеет место у больных кардиологического профиля, которые наиболее подвержены действию стрессорных факторов. При этом, сочетание кардиоваскулярной патологии с психоэмоциональным напряжением вместе с развитием кардиофобии формируют у кардиологических больных «порочный круг», разорвать который способны только антистрессовые препараты с кардиопротекторными свойствами, так как именно такие препараты устраняют стрессорный компонент в патогенезе сочетанной патологии сердца. Это важное преимущество, которым обладают и изученные нами стресспротекторы, является еще одним подтверждением целесообразности их применения в комплексной терапии заболеваний сердца стрессового генеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

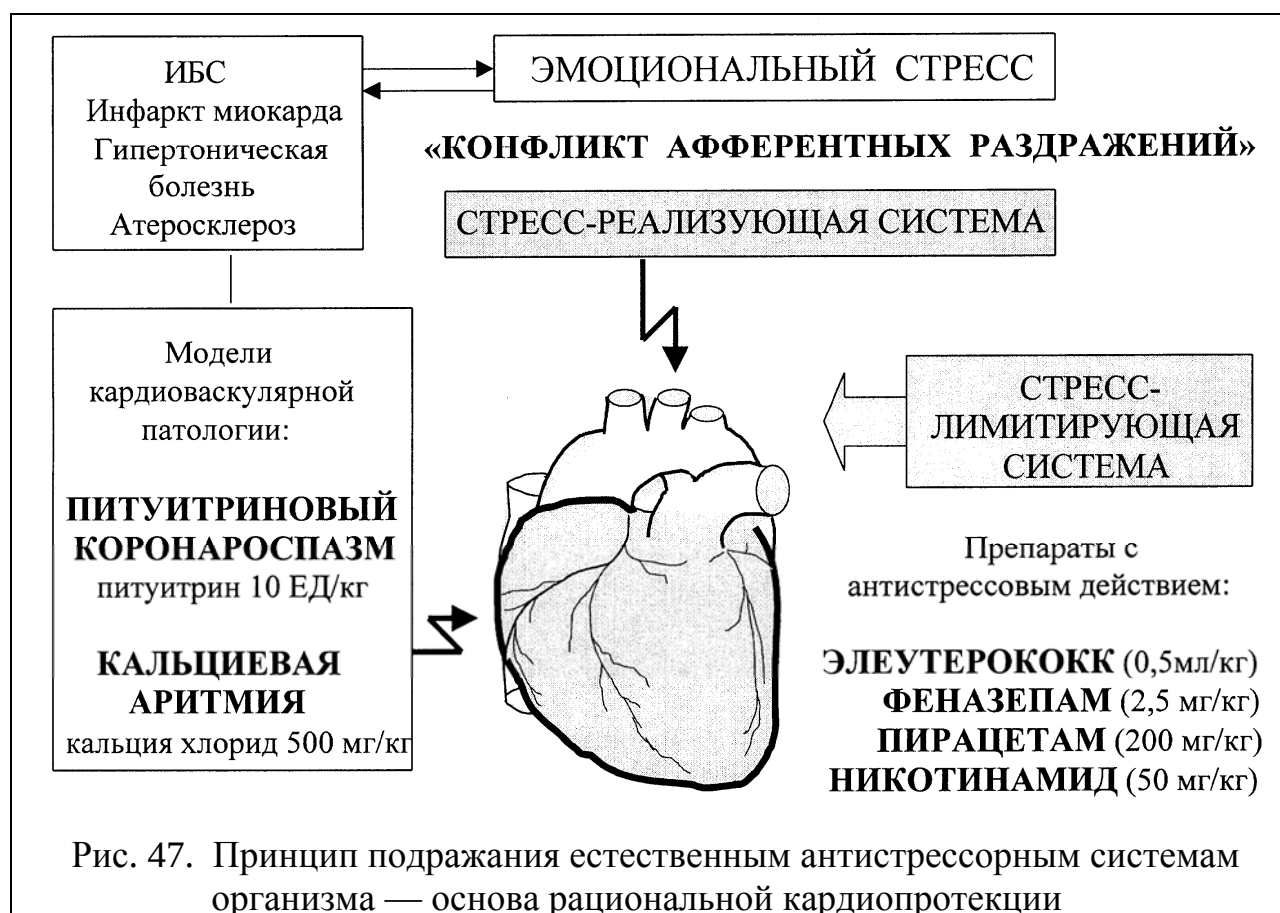
Представленная работа посвящена одной из самых актуальных и глобальных медико-социальных проблем современной медицины — поиску и внедрению эффективных средств профилактики и лечения стрессогенной патологии сердца — антистрессовая кардиопротекция [1; 3; 8-11; 17-20].

Полученные результаты являются теоретическим и экспериментальным подтверждением возможности эффективной фармакологической коррекции патологии сердца стрессового генеза с помощью антистрессовых препаратов [12; 55-56; 68-69; 74-75].

Впервые на реалистичной экспериментальной модели острого нейрогенного стресса по Ф.П. Ведяеву «Конфликт афферентных раздражений» [39] наглядно подтверждена концепции Ф.З. Меерсона с соавторами [31-32] о взаимоотношении стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем организма применительно к сердцу (рис. 47).

Изучены ключевые механизмы повреждающего действия ЭС на миокард, которые составляют конечные звенья стресс-реализующей системы в виде нарушения всех видов метаболизма, повреждения мембран и ультраструктур кардиомиоцитов, развития электрической нестабильности миокарда, снижения сократительной и насосной функций сердца на фоне увеличения пред- и постнагрузки. Совокупность этих нарушений и составляет патогенетическую основу развития миокардиодистрофий стрессового генеза. В этих условиях отсутствие своевременной и эффективной фармакологической защиты сердца может привести к быстрому истощению компенсаторных резервов миокарда и прогрессированию сердечной недостаточности.

Руководствуясь важнейшим положением клинической медицины о рациональном использовании собственных защитных реакций и возможностей организма, мы сосредоточили поиск кардиопротекторных препаратов среди средств, механизм действия которых сопряжен с физиологическими стресс-лимитирующими механизмами, свойственными организму (рис. 47). Эти



реакции мобилизуют центральные, вегетативные, гормонально-метаболические и биоэнергетические процессы на всех уровнях организации: системном, органном, тканевом, клеточном, субклеточном, молекулярном. Принцип подражания естественным антистрессорным системам организма и проявился в кардиопротекторной активности изученных стресспротекторов, которые защищают сердце от повреждающего действия ЭС и предотвращают развитие миокардиодистрофий стрессового генеза. Нормализация трофики и всех видов метаболизма миокарда — катехоламинового, энергетического, электролитного, углеводного, липидного, белкового, сопровождается выраженным мембрано- и цитопротекторным эффектом. Это обеспечивает сохранение структурной целостности кардиомиоцитов и электрической стабильности миокарда, что приводит к нормализации сократительной и насосной функций сердца и показателей гемодинамики (рис. 48). Все эти механизмы, в сочетании с регулирующим влиянием стресспротекторов на сердечную деятельность через центральное звено стресс-лимитирующей системы, обеспечивают стойкий

ЭЛЕУТЕРОКОКК	ФЕНАЗЕПАМ	ПИРАЦЕТАМ	НИКОТИНАМИД
МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НОРМАЛИЗАЦИЯ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА ГИПОТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПОВЫШЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА СЕРДЦА ВОССТАНОВЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ, РЕАКЦИЙ ПОЛ И АКТИВНОСТИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ			
ЧСС активность КФК протеиназы в сывор. Na^+ в сыворотке	K^+ в миокарде β - и пре- β -ЛП МДА в миокарде общая АОА липидов активность ЛДГ активность ЛДГ ₁	УОК, МОК, СИ, УИ уровень АД НА/А в миокарде Ca^{2+} в миокарде Ca^{2+} в сыворотке МДА в миокарде МДА в сыворотке Na^+ в миокарде	ЧСС УОК, МОК, СИ, УИ K^+ в сыворотке АТФ в миокарде гликоген в миокарде
НАБЛЮДАЕМЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗУЧЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С АНТИСТРЕССОВЫМ ДЕЙСТВИЕМ — ЭЛЕУТЕРОКОККА, ФЕНАЗЕПАМА, ПИРАЦЕТАМА И НИКОТИНАМИДА В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА			
МЕМБРАНО- И ЦИТОПРОТЕКЦИЯ — стабилизация мембранных органелл и сохранение структурной целостности кардиомиоцитов.			
ВОССТАНОВЛЕНИЕ ТРОФИКИ И МЕТАБОЛИЗМА МИОКАРДА.			
НОРМАЛИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ЭЛЕКТРОГЕНЕЗА В МИОКАРДЕ.			
АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ И ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.			
ВОССТАНОВЛЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА.			
КАРДИОПРОТЕКЦИЯ			

Рис. 48. Основные критерии кардиопротекторной активности, характерные для изученных антистрессовых препаратов

противоаритмический, противоишемический и гипотензивный эффекты, сочетая неспецифическое антистрессовое действие с прямым кардиозащитным.

Кардиопротекция в условиях ЭС достигается благодаря ослаблению реакций стресс-реализующей системы и усилению проявлений центральных и периферических защитных механизмов собственной стресс-лимитирующей системы организма, что определяет максимальную физиологичность действия изученных стресспротекторов. Положительная динамика метаболических, электрофизиологических и гемодинамических показателей в наших исследованиях отмечается как в условиях острого ЭС, так и в условиях потенцированной стрессом модельной патологии сердца — обратимой ишемии миокарда в виде питуитринового коронароспазма и кальциевой аритмии.

Наличие кардиопротекторных свойств у исследованных антистрессовых препаратов, которые в проведенных опытах наиболее выражены у пирацетама, позволяет рекомендовать их для дальнейшего целенаправленного использования в клинике кардиологического, неврологического и общетерапевтического профиля по новым показаниям — в качестве кардиопротекторов с лечебно-профилактической целью наряду с традиционными кардиотропными средствами в составе комплексной не только патогенетической, но и этиотропной терапии патологии сердца стрессового генеза. Это позволит повысить эффективность и сократить сроки лечения заболеваний сердца, снизить процент инвалидизации среди больных кардиологического профиля, что окажет положительное влияние на структуру общей заболеваемости и смертности от сердечной патологии.

Результаты проведенных исследований внедрены в практическое здравоохранение Украины: получено 2 Декларационных Патента Украины на изобретения [76-77], издан информационный листок (рис. 49) [78], получено 4 Свидетельства на рационализаторские предложения о возможности применения изученных антистрессовых препаратов в качестве кардиопротекторов при миокардиодистрофиях стрессового генеза (рис. 50) [79-82].



Державний комітет України з питань науки та інтелектуальної власності
ХАРКІВСЬКЕ ОРЕНДНЕ ПІДПРИЄМСТВО НАУКОВО-ТЕХНІЧНОЇ ТА ЕКОНОМІЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ (ХОРИНТЕІ)

Государственный комитет Украины по вопросам науки и интеллектуальной собственности
ХАРЬКОВСКОЕ АРЕНДНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ (ХАРПНТЭИ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛІСТОК
ІНФОРМАЦИОННЫЙ ЛИСТОК

Харків № 143 - 99 1999 р.

УДК 615.214.22+615.221 : 615.015.4 РГАСНТИ 76.31.29

ПРИМЕНЕНИЕ ПИРАЦЕТАМА В КАЧЕСТВЕ КАРДИОПРОТЕКТОРА ПРИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА СТРЕССОВОГО ГЕНЕЗА

Рекомендуется для применения в практике лечебной работы кардиологических отделений больниц.

Пирацетам относится к группе ноотропных фармакологических средств с ГАМК-миметической активностью. Пирацетам проявляет церебропротекторный и психоэнергетический эффекты, обеспечивающие защиту ЦНС и функций высшей нервной деятельности человека. Многочисленные метаболические эффекты пирацетама реализуются на клеточном уровне в ЦНС и исполнительных органах посредством улучшения метаболизма АТФ и усиления ГАМК-ергической медиации, реализуя его мембрано- и цитопротекторное действие.

Такое сочетание центральных и периферических защитных эффектов пирацетама оказывает стресспротекторное действие в виде предупреждения или ослабления типичных проявлений стресса, составляющих патогенетическую основу повреждения сердца в виде миокардиодистрофий стрессового генеза.

Пирацетам (100 и 200 мг/кг) в условиях модельных стрессов на животных ("конфликт афферентных раздражений" - эмоциональный стресс; вынужденная кратковременная иммобилизация - иммобилизационный стресс) нормализует функционирование центральных уровней регуляции деятельности сердца (состояние ЦНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы), обеспечивая гипотензивный, противоритмический и противоишемический

© Харьковское АРПНТЭИ, 1999

2

эффекты. В сочетании с выраженными гиполипидемическими (снижение уровня β - и пре- β -ЛП) и антиоксидантными свойствами (нормализация процессов ПОЛ) пирацетам оказывает мембрано- и цитопротекторное действие в отношении кардиомиоцитов: повышает энергетический потенциал миокарда, нормализует активность ферментов КФК, ЛДГ и ЛДГ₂, способствует сохранению структурной целостности субклеточных органелл клеток миокарда. При этом восстанавливается биологическая активность и сократительная функция сердца.

Имеется рационализаторское предложение № 162(29) от 15.11.1999 г.

С учетом чрезвычайно низкой токсичности препарата и полученных экспериментальных данных пирацетам рекомендуется применять в составе комплексной терапии в качестве кардиопротектора при патологии сердца стрессового генеза.

Материал поступил в ХАРПНТЭИ 15 декабря 1999 года.
Э.В.КАРНАУХ, Л.Т.КИРИЧЕК.
Адрес организации-издателя: Украина, 61001, ГСП, г. Харьков, просп. Гагарина, 4, ХАРПНТЭИ.

Ответственный за издание директор ХАРПНТЭИ Е.В.Рябов.
Подготовила С.И.Журавлева.
Редактор Н.М.Храмова.

Подп.к печати 28.12.99.	Формат 60x34	1/16
Офсет.печать 0,116 усл.л., 0,06 уч.-изд.л.	Заказ 143	
Цена договорная	Тираж 160	

Отдел оперативной полиграфии Харьковского АРПНТЭИ
61001, ГСП, г. Харьков, просп. Гагарина, 4

Рис. 49. Внедрение в практическое здравоохранение Украины:
2 Декларационных Патента, Информационный листок

Харківський державний
медичний Університет

Назва, фірмове найменування підприємства
(організації, установи)

СВІДОЦТВО

на раціоналізаторську пропозицію

Застосування Елутерококу як кардіо-
протектора при міокардіодистрофіях стрес-
сового генезу. (назва)
Автор (співавтор)
Карнаух Е.В.

подану " 11 " листопада 1999 р.
визнану раціоналізаторською " 15 " листопада 1999 р.
та зареєстровану в журналі реєстрації раціоналізаторських
пропозицій за № 164(24)

Керівник підприємства
(організації, установи) А.Я.Циганенко
академік А.Я.Циганенко
підпис із зазначенням
прізвища, ініціалів



Харківський державний
медичний Університет

Назва, фірмове найменування підприємства
(організації, установи)

СВІДОЦТВО

на раціоналізаторську пропозицію

Застосування пірацетаму як кардіопротек-
тора при міокардіодистрофіях стресового
генезу. (назва)
Автор (співавтор)
Карнаух Е.В.

подану " 11 " листопада 1999 р.
визнану раціоналізаторською " 15 " листопада 1999 р.
та зареєстровану в журналі реєстрації раціоналізаторських
пропозицій за № 162(22)

Керівник підприємства
(організації, установи) А.Я.Циганенко
академік А.Я.Циганенко
підпис із зазначенням
прізвища, ініціалів



Харківський державний
медичний Університет

Назва, фірмове найменування підприємства
(організації, установи)

СВІДОЦТВО

на раціоналізаторську пропозицію

Застосування Феназепаму як кардіопротек-
тора при міокардіодистрофіях стресово-
вого генезу. (назва)
Автор (співавтор)
Карнаух Е.В.

подану " 11 " листопада 1999 р.
визнану раціоналізаторською " 15 " листопада 1999 р.
та зареєстровану в журналі реєстрації раціоналізаторських
пропозицій за № 163(20)

Керівник підприємства
(організації, установи) А.Я.Циганенко
академік А.Я.Циганенко
підпис із зазначенням
прізвища, ініціалів



Харківський державний
медичний Університет

Назва, фірмове найменування підприємства
(організації, установи)

СВІДОЦТВО

на раціоналізаторську пропозицію

Застосування нікотинівміду як кардіопротек-
тора при міокардіодистрофіях стресово-
вого генезу. (назва)
Автор (співавтор)
Карнаух Е.В.

подану " 11 " листопада 1999 р.
визнану раціоналізаторською " 15 " листопада 1999 р.
та зареєстровану в журналі реєстрації раціоналізаторських
пропозицій за № 161(28)

Керівник підприємства
(організації, установи) А.Я.Циганенко
академік А.Я.Циганенко
підпис із зазначенням
прізвища, ініціалів



Рис. 50. Внедрение в практическое здравоохранение Украины:
4 Свидетельства на рационализаторские предложения

ЛИТЕРАТУРА

1. Судаков К. В. Социальные и биологические аспекты психоэмоционального стресса: пути защиты от его нежелательных последствий / К. В. Судаков // Вестник Международной Академии Наук (русская секция) . – 2006 . – №1. – С. 8–14.
2. Карнаух Э.В. Значение концепции нейромедиации для развития современной нейрофармакологии / Э.В. Карнаух, А.А. Войтюк // Філософія виживання: здоров'я молоді — майбутнє нації: матеріали міжрегіон. науково-практ. конф. студентів та молодих вчених, присвяченої 205-й річниці заснування ХНМУ (Харків, 20 квітня 2010 р.): Зб. наук. праць. – Х., ХНМУ, 2010. – С. 33–35.
3. Дев'яткіна Т.А. Сучасні підходи до фармакологічної корекції стресу / Т.А. Дев'яткіна, О.М. Важнича // Ліки. – 2000, № 12. – С. 44–50.
4. Киричек Л.Т. Экспериментальный невроз эмоционально-стрессового генеза и его фармакологическая коррекция / Л.Т. Киричек, Т.В. Ганзий, А.Н. Карамышев, Н.Р. Щербакова, Л.П. Черкас, А.Н. Кистень, С.Я. Фролова, А.С. Кратенко, Э.В. Карнаух // VI Росс. Нац. Конгресс «Человек и лекарство» (М., 19-23 апреля 1999): Тез. докл. – М., 1999. – С. 36.
5. Киричек Л.Т. Многокомпонентная защита организма нейропептидами при эмоциональном стрессе / Л.Т. Киричек, Н.Р. Щербакова, С.Я. Ананько, Т.В. Ганзий, Э.В. Карнаух, А.С. Кратенко, А.Н. Кистень, Л.П. Черкас // IX Росс. Нац. Конгресс «Человек и лекарство» (М., 8-12 апреля 2002): Тез. докл. – М., 2002. – С. 627.
6. Селье Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – Рига: Вилда, 1992. – 107 с.
7. Киричек Л.Т. Лекарственный антистресс в эксперименте (иммобилизация, травма, воспаление) / Л.Т. Киричек, А.В. Перепелица, Р.О. Кальчук. – Харьков: ИПП «Контраст», 2015. – 104 с.
8. Меерсон Ф.З. Защита сердца от стресса и ишемии / Ф.З. Меерсон. – М.: Медицина, 1991. – 200 с.

9. Судаков К.В. Системная интеграция функций человека: новые подходы к динамике и коррекции стрессовых состояний / К.В. Судаков // Вестн. РАМН. – 1996. – №6. – С. 15–25.
10. Киричек Л.Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике / Л.Т. Киричек. – Харьков: ИПП «Контраст», 2008. – 304 с.
11. Киричек Л.Т. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистой патологии стрессового генеза в эксперименте / Л.Т. Киричек, Э.В. Карнаух, Л.П. Черкас, Н.Р. Щербакова // Лекарства — человеку: Материалы междунар. научно-практич. конф. – Х.: Изд-во НФАУ, 2000. – С. 47–48.
12. Карнаух Е.В. Кардіопротекторні властивості препаратів, які володіють антистресовою дією (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Е.В. Карнаух. – Київ, 2001. – 19 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа. – URI: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/9353>
13. Соколов Е.И. Психосоматические аспекты прогрессирования ишемической болезни сердца / Е.И. Соколов // Кардиол. – 1993. – №3. – С. 5–9.
14. Карнаух Э.В. Биохимические основы кардиомиопатий стрессового генеза / Э.В. Карнаух, Л.Т. Киричек // Экспериментальна і клінічна медицина. – 1998. – №1. – С. 68–72.
15. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения / Б.М. Федоров. – М.: Медицина, 1991. – 319 с.
16. Киричек Л.Т. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе стресспротекции / Л. Т. Киричек, Н. Г. Щербань // Международный мед. журн. – 2012. – №2. – С. 103–108.
17. Чекман И.С. Кардиопротекторы / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова и др. – К., 2005. – 204 с.

18. Карнаух Е.В. Патогенетичний аспект кардіопротекторної дії антистресових засобів / Е.В. Карнаух, Л.Т. Киричок // Ліки. – 1999. – №2. – С. 7–11.
19. Киричек Л.Т. Лекарственная защита миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях стрессового генеза / Л.Т. Киричек, Э.В. Карнаух //Международный мед. журн. – 1999. – Т. 5, №3. – С. 98–103.
20. Карнаух Э.В. Антистрессовая кардиопротекция / Э.В. Карнаух //Експериментальна і клінічна медицина. – 2005. – № 1. – С. 58–64.
21. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Медпрактика, 1996. – 520 с.
22. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск дев'ятий [Електронний ресурс] / ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (ред. Аряєв М.Л., Баранько О.В., Бебешко В.Г. [та ін.]). – Київ, 2017. – 1 електрон. опт. диск (DVD-ROM): кольор.; 12 см. Розділ 2. Кардіологія. Лікарські засоби. Розділ 5. Лікарські засоби, що застосовуються у лікуванні розладів психіки та поведінки. Розділ 6. Неврологія. Лікарські засоби.
23. Сутковой Д.А. Роль активации перекисного окисления липидов тканей в реакции организма на ноцицептивные стимулы / Д.А. Сутковой // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1991. – Т. 91, №12. – С.43.
24. Завалишин Н.А. Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы: Обзор / Н.А. Завалишин, М.Н. Захарова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1996. – Т. 96, №2. – С. 111.
25. Kaneko M. Stunned myocardium and oxygen free radicals — sarcolemmal membrane damage due to oxygen free radicals / M. Kaneko, H. Hayashi, A. Kobayashi // Jpn. Circulat. J. – 1994, №55. – P. 885–892.
26. Мясоедов В.В. Рецепция катехоламинов у крыс с различной возбудимостью головного мозга / В.В. Мясоедов // Актуальн. пробл.

- совр. медицины: Тез. докл. науч. сессии ХМИ, июль 1991. – Х., 1992. – С. 69.
27. Самохина Л.М. Активность протеиназ и α_1 -ингибитора протеиназ при адреналовом стрессе у крыс / Л.М. Самохина, П.А. Калиман // Укр. биохим. журн. – 1994. – №5. – С. 93–96.
28. Левицкий Д.О. Кальций и биологические мембраны. – М.: Высшая школа, 1990. – 124 с. – (Биохимия мембран; Кн. 7).
29. Алиев М.А. Простаглицин-тромбоксановый дисбаланс при адренергическом повреждении сердца и аорты и его коррекция антагонистом кальция финоптином / М.А. Алиев, В.А. Лемешенко, А.К. Кекболотова // Кардиол. – 1992. – Т. 32, №3. – С. 67–70.
30. Гольдбергер Е.Д. Роль вегетативной нервной системы в механизмах регуляции гемопоеза при стрессе / Е.Д. Гольдбергер, А.М. Дычай, Н.Л. Хлусов // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1991. – №3. – С. 14–17.
31. Меерсон Ф.З. Первичное стрессорное повреждение миокарда и аритмическая болезнь сердца / Ф.З. Меерсон // Кардиол. – 1993. – №4. – С. 50–59.
32. Меерсон Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф.З. Меерсон // Кардиол. – 1990. – №3. – С. 6–12.
33. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2007. – С. 76–77, 113–115, 129, 631–632.
34. Головкин А.И. Субъединицы ГАМК_A-рецепторов и реакции на нейрофармакологические вещества / А.И. Головкин // Эксперим. и клинич. фармакол. – 1999. – №4. – С. 67–71.
35. Сергеев П.В. ГАМК-рецепторы и сердечно-сосудистая система / П.В. Сергеев, Л.А. Валеева, Н.Л. Шимановский // Эксперим. и клинич. фармакол. – 1998. – Т. 61, №3. – С. 81–85.

36. Калув Е.А. Новые проблемы в ГАМК-ергической фармакологии тревожности / Калув Е.А. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1997. – №5. – С 3–7.
37. Кратенко Г.С. Фармакологічна корекція емоційного стресу шляхом впливу на обмін триптофану: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.07 / ХДМУ – К., 1995.– 29 с.
38. Фоменко А.И. Взаимодействие никотинамида с бензодиазепиновыми рецепторами синаптических мембран / А.И Фоменко., А.Г. Халмурадов, С.В. Потарун // Нейрохимия. – 1988. – Т. 7, вып. 1. – С. 26–32.
39. Ведяев Ф.П. Модели и механизмы эмоциональных стрессов / Ф.П. Ведяев, Т.М. Воробьева. – Киев: Здоровья, 1983. – 134 с.
40. Западнюк И.П. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария. – К.: Вища школа, 1983. – С. 243–297, 342–376.
41. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European, Strasbourg. – 1986. – № 123. – 51 p.
42. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
43. Дорогой А.П. К вопросу о хронопатологии, хронотерапии и хронофармакологии в кардиологии / А.П. Дорогой // Актуальные пробл. в соврем. терапии: Сб. науч. тр. – Х., 1992. – С. 22–25.
44. Жердев В.П. Циркадные изменения в фармакокинетики и эффектах феназепама у крыс / В.П. Жердев, Л.П. Ларионов, Т.А. Воронина //Фармакол. и токсикол. – 1987. – Т. 50, №3. – С. 75–79.
45. Савченко В.Н. Фармакологические эффекты и механизмы действия лекарственных средств / В.Н. Савченко, В.Н. Хворостинка. – Х.: Основа, 1995. – 176 с.
46. Мурашко В.В. Электрокардиография / В.В. Мурашко, А.В. Струтынский. – М.: Медицина, 1991. – 288 с.

47. Карнаух Э.В. Влияние антистрессовых препаратов на биоэлектрическую активность сердца в условиях эмоционального стресса / Э.В. Карнаух // Медицина третьего тысячоліття: Матеріали конф. молодих вчених та спеціалістів. – Х.: ХДМУ, 2001. – С. 17–18.
48. Карнаух Э.В. Противоишемическое кардиопротекторное действие пирасетама в условиях потенцированной эмоциональным стрессом модельной ишемии миокарда по данным электрокардиографии / Э.В. Карнаух // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 4(53). – С. 42–44. URI: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1260>
49. Пушкарь Ю.Т. Определение сердечного выброса методом тетраполярной грудной реографии и его метрологические возможности / Ю.Т. Пушкарь, В.М. Большов, Н.А. Елизарова // Кардиол. – 1977. – №7. – С. 86–89.
50. Расин М.С. Пьезоэлектрическая регистрация пульса и давления на хвостовой артерии крыс / М.С. Расин // Бюл. эксперим. биол и мед. – 1971. – №11. – С. 121–122.
51. Карнаух Э.В. Актуальность политропного действия элеутерококка в современной медицине / Э.В. Карнаух, И.И. Петриченко // European Student Scientific Journal. – 2015. – № 1 [Электронный ресурс]. – Режим доступа. – URL: <http://sjes.esrae.ru/23-296>. URI: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/8695>
52. Karnaukh E.V. Siberian Ginseng Eleuterococcus as a gift of nature to human health – from the ancient origins of traditional medicine to modern space biomedicine / E.V. Karnaukh, I.I. Petrychenko // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали XXXII Всеукр. наук.– практ. конф. з міжнар. участю (Харків, 21 травня 2015 р.). – Х.: НФаУ, 2015. – С. 140–144. – (Серія «Наука»). URI: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/9211>
53. Карнаух Э.В. Гемодинамические эффекты стрессзащитных препаратов в условиях эмоционального стресса / Э.В. Карнаух // Укр. науково-медицинський молодіжний журн. – 1999. – №3. – С. 4–6.

54. Киричек Л.Т. Антистрессовые свойства фармакологических корректоров системы гуморальной регуляции гемодинамических функций организма / Л.Т. Киричек, Н.Р. Щербакова, С.Я. Ананько, Т.В. Ганзий, Э.В. Карнаух, А.Н. Кистень, А.С. Кратенко, А.О. Сыровая, Л.П. Черкас // Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов: Материалы конф. – Х.: ХГМУ, 2002. – С. 236.
55. Карнаух Е.В. Кардіопротекторні властивості препаратів з антистрессовою дією / Е.В. Карнаух // II Нац. з'їзд фармакологів України «Фармакологія 2001 — Крок у майбутнє» (Дніпропетровськ, 1-4 жовтня 2001): Тези наукових доповідей. – Дніпропетровськ, 2001. – С. 106.
56. Карнаух Э.В. Метаболические показатели кардиопротекторного действия антистрессовых препаратов при патологии сердца стрессового генеза / Э.В. Карнаух // VI Національний конгрес кардіологів України: Тези наукових доповідей. – Київ: Моріон. – 2000. – С. 168–169.
57. Карнаух Э.В. Кардиопротекторное влияние пирасетама на баланс тканевых катехоламинов в миокарде при эмоциональном стрессе / Э.В. Карнаух // Медицина сьогодні і завтра. – 2013. – № 1 (58). – С. 56–58.
URI: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/3676>
58. Карнаух Е.В. Вплив стресзахисних препаратів на катехоламінівий баланс міокарду в умовах експериментального емоційного стресу / Е.В. Карнаух // Медицина третього тисячоліття: Матеріали роботи науково-практ. конф. молодих вчених ХДМУ (Харків, 17-18 січня 2002). – Х.: ХДМУ, 2002. – С. 16.
59. Селиваненко В.Т. Содержание катехоламинов в миокарде больных врожденными и приобретенными пороками сердца / В.Т. Селиваненко, А.Г. Марачев // Кардиол. – 1992. – Т. 32, №3. – С. 74–77.
60. Цыганенко А.Я. Клиническая биохимия / А. Я. Цыганенко, В. И. Жуков, В. В. Мясоедов, И. В. Завгородний. – Москва: Триада-Х, 2002. – 250 с.
61. Meerson F.Z. Oxygen Radicals in the Pathophysiology of the Heart Disease / F.Z. Meerson / ed. P.K. Singal. – Boston, 1988. – P. 285–297.

62. Meerson F.Z. Adaptive Protection of the Heart: Protecting Against Stress and Ischemic Damage / F.Z. Meerson. – Boca Raton, 1990. – P. 12–48.
63. Пат. 20171 Україна, МПК С 12 Q 1/38. Спосіб визначення активності протеїназ або їх інгібіторів в біологічних рідинах / Самохіна Л.М., Дубінін А.А.. – Опубл. 25.12.97. Бюл. № 6.
64. Карнаух Э.В. Антистрессовое кардиопротекторное действие пираретама при емоциональном стрессе по критерию ограничения стресс-индуцированной ферментации и протеолиза / Э.В. Карнаух // Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. – №1(58). – С. 43–46. URI: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/3445>
65. Кратенко А.С. Никотинамид: пути реализации стресс- и кардиопротекторного действия / А.С. Кратенко, Э.В. Карнаух // IX Росс. Нац. Конгресс «Человек и лекарство» (М., 8-12 апреля 2002): Тез. докл. – М., 2002. – С. 638.
66. Гайер Г. Электронная гистохимия / Г. Гайер Г. – М.: Мир, 1974. – 488 с.
67. Карупу В.Я. Электронная микроскопия: Уч. пособие / В.Я. Карупу. – К.: Вища школа, 1984. – 208 с.
68. Карнаух Э.В. Кардиопротекторное действие антистрессовых препаратов по данным электронной микроскопии / Э.В. Карнаух // Вчені України – вітчизняній фармації: Матеріали Всеукр. науково-практичної конф. – Х.: Вид-во НФАУ, 2000. – С. 260–262.
69. Карнаух Э.В. Пираретам: морфофункциональная антистрессовая кардиопротекция по данным электронной микроскопии / Э.В. Карнаух // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 3(52). – С. 28–32. URI: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1261>
70. Лишманов Ю.Б. Влияние опиоидных нейропептидов на систему простагландинов и процессы перекисного окисления липидов в миокарде при его стрессорном повреждении / Ю.Б. Лишманов, Ю.А. Травков, Т.Б. Федотова // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1991. – Т. 111, №6. – С. 619–621.

71. Карнаух Э.В. Кардиозащитное действие антистрессовых препаратов при экспериментальной модели ишемии миокарда в условиях стресса / Э.В. Карнаух // Достиження сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V Національного з'їзду фармацевтів України. – Х.: Вид-во УкрФА, 1999. – С. 665–666.
72. Карнаух Э.В. Противоаритмическое действие стрессзащитных препаратов в условиях экспериментальной модели кальциевой аритмии на фоне эмоционального стресса // Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века: Сб. науч. тр. – Х.: ХГМУ, 2000. – С. 138–142.
73. Карнаух Э.В. Кардиопротекторное действие пирасетама в условиях потенцированной эмоциональным стрессом модельной кальциевой аритмии / Э.В. Карнаух // Експериментальна і клінічна медицина. – 2012. – № 1 (54). – С. 80–84. URI: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1278>
74. Karnaukh E.V. Pharmacological protection of heart by stressprotectors drugs in experimental conditions / E.V. Karnaukh, L.T. Kirichuk // Fundamental researches: materials of the International Scientific Conference, Jordan (Aqaba), June, 8-15, 2014 // International journal of experimental education. – 2014. – № 6. – P. 13. URI: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/6588> URL: www.rae.ru/meo/?section=content&op=show_article&article_id=5830
75. Karnaukh E.V. Cardioprotective properties of anti-stress drugs / E.V. Karnaukh // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. (30-31 березня 2017 р.). В 2-х т., Т.2. – Х.: НФаУ, 2017. – С. 13. – (Серія «Наука»). URI: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/15869>
76. Спосіб визначення властивостей лікарського препарату. Пат. №40154А Україна, МПК А61В10/00 / Киричок Л.Т., Карнаух Е.В.; ХДМУ. – 3. №2000074179; Заявл.14.07.2000; Опубл. 16.07.2001; Бюл. №6.
77. Спосіб лікування міокардіодистрофій стресового генезу. Пат. №62471А Україна, МПК А61К31/00, А61К47/00 / Киричок Л.Т., Карнаух Е.В.;

ХДМУ. – З. №2003032721; Заявл. 8.03.2003; Опубл. 15.12.2003; Бюл. №12.

78. Применение пирасетама в качестве кардиопротектора при патологии сердца стрессового генеза / Киричек Л.Т., Карнаух Э.В. Информационный листок / ХАРПНТЭИ. – Х., 1999. – №143–99. – 1 с.
79. Застосування нікотинаміду як кардіопротектора при міокардіодистрофіях стрессового генезу / Карнаух Е.В.; ХДМУ. – Рац. пропозиція №161(28); Заявка від 15.11.1999.
80. Застосування пірацетаму як кардіопротектора при міокардіодистрофіях стрессового генезу / Карнаух Е.В.; ХДМУ. – Рац. пропозиція №162(29); Заявка від 15.11.1999.
81. Застосування феназепаму як кардіопротектора при міокардіодистрофіях стрессового генезу / Карнаух Е.В.; ХДМУ. – Рац. пропозиція №163(30); Заявка від 15.11.1999.
82. Застосування елеутерококу як кардіопротектора при міокардіодистрофіях стрессового генезу / Карнаух Е.В.; ХДМУ. – Рац. пропозиція №164(31); Заявка від 15.11.1999.

[illegible]

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Научное издание

Карнаух Элла Владимировна

**Антистрессовая
кардиопротекция**

Монография

ТОВ «Планета-Принт» м. Харків, вул. Фрунзе, 16
Свідоцтва суб'єкта видавничої справи:
серія ДК № 4568 від 17.06.2013 р.
61002, м. Харків, вул. Фрунзе, 16



Підписано до друку 20.10.2017 Формат 60х84/16 Папір офсетний.
Друк офсет. Ум. друк. арк. 5,0
Зам № 20/092017
Наклад 300 прим.
Надруковано у друкарні ФОП Томенко Ю.І.
Харків, вул. Плеханівська, 16, Тел.: (057) 757-93-82