



Н.А. Цубанова, А.І. Березнякова

**СТАН КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА ПІД ВПЛИВОМ МЕКСИДОЛУ І НОВОГО СТРУКТУРНОГО АНАЛОГУ МЕЛАТОНІНУ**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** мексидол, мелатонін, гострий інфаркт міокарда, кардіогемодинаміка

Мексидол і структурний аналог мелатоніну підвищують насосну функцію серця і стабілізують основні показники кардіогемодинаміки і діяльності серця.

Відомо, що послаблення мікроциркуляції при ішемії викликає порушення доставки кисню та енергетичних матеріалів, що сприяє порушенню кардіогемодинаміки в цілому [2,3,4]. Тому найбільш перспективний шлях до фармакотерапії ішемічних станів є пошук засобів, які здатні в цих умовах стабілізувати основні показники кардіогемодинаміки та діяльності серцевого м'яза нормалізувати внутрішньомембранний метаболізм в ушкоджених тканинах.

У зв'язку з цим, мета дослідження – проведення експериментів по вивченню впливу сучасного антигіпоксанта мексидола та нового структурного аналогу мелатоніну на показники кардіогемодинаміки у щурів з інтактним міокардом та при гострому інфаркті міокарда.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Гострий інфаркт міокарда викликали за методом R.B. Jennings [7], удосконаленим авторами. В дослідках на анестезованих щурах (етамінал-натрієвий наркоз 40 мг/кг внутрішньовенно) після торако-перикардіотомії під висхідну гілку лівої коронарної артерії на межі верхньої та середньої третини (5-7 мм нижче її виходу з-під вухка) підводили шовкову лігатуру, яку одномоментно перев'язували. Переваги методики R.B. Jennings перед іншими методиками полягає в тому, що при строго фіксованому місці перев'язки коронарної артерії є можливість прицільно забирати біоптати або зразки тканин для біохімічних та морфологічних досліджень. Крім того, R.B. Jennings показав, що при перев'язці коронарної артерії у вище названому місці, задній папілярний м'яз знаходиться в зоні глибокої ішемії і через 60-120 хв. після оклюзії розвивається гострий інфаркт міокарда. Тканини, які до нього прилягають, знаходяться в зоні відносної ішемії, а передній папілярний м'яз є умовно інтактним.

Швидко здійснення операції (розріз, оголення серця, перев'язка вінцевої судини, відновлення герметичності перикарда й грудної порожнини) – за 30-40 сек – дозволяло нам обходитися без апарата штучного дихання. Смертність тварин від самої операції становила 10-15% і не враховувалася в кількості тварин, взятих у досліді.

Експерименти поставлені на 4-х групах нелінійних щурах-самцях масою 180,0-200,0 г. 1-а група – інтактні тварини, 2-а – тварини з оклюзією без введення фармакологічних засобів (контроль), 3-я – тварини з оклюзією і введенням структурного аналогу мелатоніну в дозі 18,6 мг/кг, 4-а – з оклюзією та введенням мексидолу в дозі 100 мг/кг маси.

Мексидол і структурний аналог мелатоніну вводили однократно внутрішньовенно відразу після оклюзії в ефективних дозах: 100 мг/кг і 18,6 мг/кг відповідно.

Показники кардіогемодинаміки вимірювали після 15, 30, 60 і 120 хвилин ішемії міокарда.

Діяльність серцево-судинної системи оцінювали за показниками артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), уд/хв, ударному (мл) і хвилинному (л/хв) об'ємах серця та індексу енергетичних витрат [6].

Протягом експерименту з тваринами поводитися згідно Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Аналіз результатів досліді оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента [5].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Гостра одномоментна перев'язка коронарної артерії викликала прогресуюче зниження показників діяльності серця, що реєструвалися.

Так, через 15 хв. після оклюзії АТ знизився зі  $180,0 \pm 1,3$  мм рт.ст. до  $88,0 \pm 1,2$  мм рт.ст.,  $p < 0,05$ ; хвилинний об'єм серця зменшився до  $0,27 \pm 0,01$  л/хв; показники роботи серця (ударний і хвилинний об'єми, індекс енергетичних витрат і ін.) погіршилися на 25% (табл.). Через 30 та 60 хв. після гострої оклюзії зазначені показники продовжували погіршуватися. Найбільше порушення кровообігу спостерігалось у кінці експерименту, через 2 години. Тим часом, у тварин відмічалася виражена брадикардія: ЧСС через 15 хв. після оклюзії була  $454 \pm 17$  уд/хв; через 120 хв. –  $390 \pm 9,7$  уд/хв., на 30% знизився АТ, на 67% та 45,1% зменшилися ударний та хвилинний об'єми серця відповідно. Робота серця погіршилася на 65,8% (табл. 1).

Гостра одномоментна перев'язка лівої коронарної артерії серця викликала грубі порушення зі сторони усіх показників діяльності серця і кардіогемодинаміки, про що свідчила загибель 40% щурів. Отримані результати у цій серії експерименту узгоджуються з даними літератури [1].

Наступним етапом роботи було вивчення антигіпоксичних властивостей мексидолу і структурного аналогу мелатоніну при гострій оклюзії коронарної артерії. Через 120 хв після оклюзії і введення структурного аналогу мелатоніну (на початку оклюзії) у лікованих тварин показники, що реєструвалися, були значно вищими, ніж в контролі (оклюзія без введення препарату і субстанції), і наближалися до показників у інтактних тварин (табл. 1).

Так, АТ відновився на 30%, ударний та хвилинний об'єми серця – на 50% та 52,1% відповідно, робота міокарда – на 48%. Індекс енергетичних витрат збільшувався на 40%. При аналізі даних, отриманих при введенні мексидолу, також просліджувалася тенденція до підви-

**Вплив структурного аналогу мелатоніну та мексидолу  
на показники кардіогемодинаміки у щурів в умовах коронарної оклюзії**

Показники	Інтактні тварини	Окклюзія без введення фармакологічних засобів (контроль)				Окклюзія і введення структурного аналогу мелатоніну				Окклюзія і введення мексидолу			
		15 хв	30 хв	60 хв	120 хв	15 хв	30 хв	60 хв	120 хв	15 хв	30 хв	60 хв	120 хв
Артеріальний тиск, мм рт.ст.	108,0 ±1,3	88 ±1,2	80,0 ±3,6*	84,8 ±2,1	69 ±1,60*	90 ±1,1	96 ±1,1**	100 ±1,3**	106,0 ±1,2**	87,3 ±2,5	84,5 ±2,3	82,8 ±2,3	95,5 ±1,2**
Частота серцевих скорочень, уд/хв	470 ±15	454 ±17	449 ±13	420 ±10,1	390 ±9,7	461 ±14	464 ±11,0**	466 ±12,4**	469 ±14,0**	456 ±16,0	459 ±12,0**	462 ±10,0**	462 ±12,0**
Ударний об'єм, мл	1,35 ±0,1	1,25 ±0,2	1,19 ±0,3	1,16 ±0,2	0,19 ±0,2	1,29 ±0,3	1,30 ±0,5**	1,32 ±0,7**	1,34 ±0,2**	1,27 ±0,2	1,28 ±0,1**	1,29 ±0,6**	1,30 ±0,4**
Хвилинний об'єм, л/хв	0,36 ±0,01	0,27 ±0,01	0,25 ±0,03	0,20 ±0,02	0,14 ±0,01*	0,31 ±0,01**	0,32 ±0,02**	0,34 ±0,07**	0,35 ±0,09**	0,29 ±0,02**	0,30 ±0,02**	0,31 ±0,05**	0,31 ±0,08**
Робота серця, кг/л	0,40 ±0,02	0,31 ±0,02	0,28 ±0,01*	0,25 ±0,02*	0,21 ±0,01*	0,37 ±0,02	0,37 ±0,09	0,38 ±0,05**	0,39 ±0,06**	0,33 ±0,03**	0,34 ±0,02**	0,36 ±0,03**	0,37 ±0,03**
Індекс енергетичних витрат	18,0 ±2,2	14,2 ±1,9*	12,6 ±1,4*	11,2 ±1,8*	10,8 ±1,2*	15,3 ±1,3	16,2 ±1,4	16,9 ±1,8**	17,9 ±2,0**	14,9 ±1,8	15,0 ±1,2	15,5 ±1,6**	16,1 ±1,1**

В кожній серії експерименту - 10 тварин; через 2 години експерименту в 2-й групі тварин n=6  
\* -  $p < 0,05$  в порівнянні з інтактними тваринами; \*\* -  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем.

щення показників, що реєструвалися. Так, АТ на 120-й хв. збільшився на 24%, ударний та хвилинний об'єми серця – на 28% та 45% відповідно, робота міокарда на 37%, індекс енергетичних витрат – на 35% у порівнянні з контролем. Практично нормалізувалося і ЧСС.

Важливо підкреслити, що ми не спостерігали загибелі тварин у цій серії експериментів, що підтверджує виражені антигіпоксичні властивості мексидолу і структурного аналогу мелатоніну.

За даними літератури, покращення роботи серця при екстремальних станах [3] свідчить про активізацію швидкості кровотоку під впливом препаратів та підвищення, у зв'язку з цим, доставки кисню до серцевого м'яза.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що структурний аналог мелатоніну є більш ефективним препаратом в порівнянні з мексидолом у терапії гострого інфаркту міокарду.

## ВИСНОВКИ

Мексидол та структурний аналог мелатоніну стабілізують показники кардіогемодинаміки і діяльності серця в умовах гострого інфаркту міокарда.

## ЛІТЕРАТУРА

- Ольминская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. Патофизи., диагностика, фармакотерапия.-М.: Медицина, 1986.-С.121-129.
- Меерсон Ф.З. Концепция долговременной адаптации.-М.: Медицина, 1993.-268с.
- Лысенков С.П., Курпачев В.Г., Тель Л.З. Клиника, патогенез, лечение неотложных состояний.-Новосибирск: НГМУ, 1982.-С.8-13.
- Литвицкий П.Ф. // Патол. физиол. и эксперим. тер.-2002.- №3.-С.2-11.
- Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии.-М.: ВНИЦ БАВ, 2000.-352с.
- Astrup P.A. // Clin. chem.-N7.-1986.-P.1-15.
- Jennings R.B., Reimer K.A. Lethal myocardial ischemic injury / Am. J. Patol.-1990.-Vol.102, N50.-P.241-255.

Надійшла 06.12.2007р.

Н.А.Цубанова, А.И.Березнякова

### Состояние кардиогемодинамики крыс при остром инфаркте миокарда под влиянием мексидола и нового структурного аналога мелатонина

Мексидол и структурный аналог мелатонина повышают насосную функцию сердца и стабилизируют основные показатели кардиогемодинамики и деятельности сердца.

**Ключевые слова:** мексидол, мелатонин, острый инфаркт миокарда, кардиогемодинамика

N.A.Tsubanova, A.I.Bereznayakova

### State of cardiogemodynamic for rats at acute myocardial infarction under influence mexidol and new structured analogue melatonin

Mexidol and structured analogue melatonin raise the pumping function a heart and stabilize the leading indexes an cardiogemodynamic and activity heart.

**Key words:** mexidol, melatonin, sharp heart attack of the myocardium, cardiogemodynamic

### Відомості про авторів:

**Цубанова Н.А.**, к.фарм.н., доцент кафедри фармакотерапії НФаУ;

**Березнякова А.І.**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри патологічної фізіології НФаУ.

### Адреса для листування:

Цубанова Н.А., 61002, м.Харків, вул. Мельникова, 12, кафедра патологічної фізіології НФаУ. Тел.: (057) 706-30-66.